

Соботович Э.В., Скульский Н.А., Лысенко О.Б.

Институт геохимии окружающей среды

ПОВЕДЕНИЕ ИЗОТОПОВ УГЛЕРОДА, МАГНИЯ И ЖЕЛЕЗА В БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ

Приведен обзор современного состояния проблемы фракционирования изотопов биогенных элементов в живых организмах. Рассматриваются вариации внутримолекулярных изотопных соотношений в различных биологических тканях в зависимости от особенностей метаболических процессов. На основе результатов экспериментальных исследований изотопных составов С, Mg, Fe в тканях человека показано, что их вариации могут отражать изменения в физиологическом состоянии организма.

Введение

Каждый химический элемент, как правило, имеет определенное количество изотопов, химические и физические свойства которых определяются электронной оболочкой, массой и магнитным моментом, которым дополнительно обладают нечетные изотопы. Среди стабильных элементов таблицы Менделеева насчитывается 22 моноизотопных химических элемента. Природа, «обидев» эти элементы количеством изотопов, наделила их «утешительным призом» — спином ядра, а стало быть и магнитным моментом. Наличие изотопов у химических элементов формирует их расширенные возможности относительно протекания тех или иных химических реакций. Таким образом, можно предполагать, что изотопы, обладающие различными массами и магнитными моментами, усовершенствуют механизмы реакционной способности природного химического элемента, уменьшая энтропию создаваемых ими химических систем, что определяется более низкими значениями необходимых энергетических затрат, увеличивая устойчивость существования самой системы в целом.

Поэтому мы считаем целесообразным дополнить классическое биологическое понятие «адаптация» понятием «изотопная адаптация» — совокупность изменений внутренних соотношений стабильных изотопов биогенных элементов в клеточных биохимических реакциях вида, которые поддерживают его приспособляемость к изменяющимся условиям существования. «Изотопная адаптация» является неотъемлемой частью адаптации в целом [1].

В 2007 г. было высказано предположение [2] о зависимости конформационного состояния (геометрического расположения) от активности молекулярных систем. В таком случае молекулярная изотопия конформационных взаимодействий может контролировать реакционную способность биохимических процессов. Это вытекает из того, что всем биологическим уровням организации материи свойственен конформационный принцип взаимодействия молекулярных систем, т.к. все биохимические процессы проходят на ферментативной основе, т.е. конформационно зависимы. Это взаимодействие было подтверждено в исследовании, где методом полимеразно-цепной реакции синтезировались два типа ДНК. Один состоял из обычных нуклеотидов (изотопно-легких), а второй из изотопно-тяжелых.

Если изотопы действительно участвуют в фундаментальных биологических процессах, то все известные формы жизни, подчиняясь единому механизму редупликации генетического материала и имеющие схожий механизм воспроизводства, в большей или меньшей мере, должны однозначно реагировать на изменения изотопного состава среды.

Основные положения фракционирования изотопов

Фракционирование изотопов состоит в том, что относительное содержание одного из изотопов в данном соединении увеличивается за счет снижения его содержания в другом, т.е. фракционирование изотопов является следствием их физико-химической неравноценности, которое может сказываться на скоростях процессов, на энергетическом состоянии и на ядерном магнетизме системы [3, 4].

Изотопные эффекты, наблюдаемые в кинетике химических реакций, принято связывать с изотопной массой атомов, которая влияет на массу молекулы, моменты инерции и частоты колебаний. Кинетический (масс-зависимый) изотопный эффект (КИЭ) заключается в том, что изотопные ядра распределяются по их массам и, соответственно, по энергиям связи (термодинамический эффект по Э.А. Галимову).

Особенностью магнитного изотопного эффекта (МИЭ) является его высокая восприимчивость к параметрам спиновой, молекулярной и химической динамики. А другая его особенность заключается в высокой чувствительности к управляющим факторам — вязкости, времени жизни радикалов, сверхтонкому взаимодействию (электрон-ядерному), магнитному полю и др. В настоящее время исследуются новый управляющий фактор — микроволновое магнитное поле, которое индуцирует переходы между электронно-спиновыми состояниями радикалов, изменяя спин [5].

Фракционирование ядер по их магнитным моментам, т.е. ядерно-спиновая селективность, выраженная в магнитном изотопном эффекте, есть всеобщее фундаментальное свойство присущее природе. Распределение изотопов, индуцированное этим эффектом, сохраняет память о биохимическом, геохимическом и космохимическом происхождении молекул. «Это память о химической эволюции вещества как о совокупности огромного количества химических реакций, которые миллионы лет сортировали изотопные ядра по их магнитным моментам». Не исключено, что именно следствие такой магнитной сортировки дошло до наших дней в виде различных изотопных аномалий, по которым можно восстановить пути происхождения и преобразования вещества в природе [5].

В классической изотопии (масс-зависимой) все постулаты фракционирования приняты исходя из массы ядер. В ней химически более активны молекулы с легкими ядрами. В магнитной изотопии, как правило, более активны молекулы с магнитными ядрами. Происхождение этих двух изотопий иллюстрирует рис.1 [5].



Рис. 1. Схема, иллюстрирующая происхождение изотопных эффектов [5]

Рождением молекулы в химии управляет два фактора — энергия и магнитный момент. Им соответствует два разных взаимодействия — кулоновское и магнитное. Классический масс-зависимый изотопный эффект и классическая изотопия возникают вследствие кулоновского взаимодействия; магнитный спин-зависимый изотопный эффект и магнитная изотопия — следствие магнитного взаимодействия [5].

Вариации изотопов биогенных элементов в биосистемах человека

Общепринято, что здоровье человека определяется в значительной степени экзогенными факторами, а именно условиями окружающей среды в течение всех периодов его онтогенетического развития. Рецепция экзогенных факторов осуществляется с помощью формирования соответствующей информации в форме изменений состава соединений, которые принимают участие в метаболизме.

В организме существуют два четких домена химической информации — макромолекулы (нуклеиновые кислоты и белки) и микромолекулы (аминокислоты, липиды, сахара). Эти домены хорошо изучены и формируют основу современных исследований в биохимии, молекулярной биологии, химической биологии и в последнее время в геномике, протеомике и биоинформатике. Связи между этими доменами четко определены и в большинстве случаев несложно идентифицировать домен, которому принадлежит определенная часть информации. Большая часть биохимических проблем соотносится с макро- и микродоменами, и общий метаболизм оказывает существенное влияние на качественные и количественные характеристики химической информации этих доменов [6].

Кроме отмеченных доменов химической информации, есть основания допустить существование третьего, очень существенного по своему значению, домена химической информации в организме — естественных внутренних изотопных соотношений многих биогенных элементов. Этот домен, относящийся как к микро- так и к макромолекулярному доменам, владеет многими общими характеристиками. Влияние метаболизма на этот домен в настоящее время остается, в сущности, неизученным, хотя его большое значение в жизнедеятельности живых существ отмечал еще В.И. Вернадский [7].

Естественные внутренние изотопные соотношения некоторых биогенных элементов могут нести дополнительную информацию о состоянии метаболических процессов в организме человека (как в норме, так и при наличии нарушений) [8,9].

Так в ходе исследований, проводимых с 1940 г. было показано, что $\delta^{13}\text{C}$ [10], $\delta^{15}\text{N}$ [11], $\delta^{41}\text{K}$ [12], $\delta^{44}\text{Ca}$ [13] и $\delta^{56}\text{Fe}$ [14] здоровых и больных тканей человека существенно различаются между собой. Причем, для различных больных тканей и различных элементов нет однозначного тренда к изотопному утяжелению или облегчению относительно здоровой ткани. Кроме того, некоторые исследователи наблюдали временные изменения $\delta^{13}\text{C}$ [4] в тканях организма, вызванные нарушением метаболических процессов. В других работах было показано, что δD [15], $\delta^{13}\text{C}$ [16] и $\delta^{15}\text{N}$ [16] некоторых человеческих тканей изменяется с возрастом.

Обобщая существующие на сегодняшний день данные, можно отметить, что в целом они демонстрируют тенденцию к изменению изотопных соотношений в тканях человека за счет болезни или старения. Однако не существует однозначного тренда в этих изотопных сдвигах (они могут быть временными из-за изменения биосинтетических и энергетических потребностей клеток организма). Для различных тканей можно наблюдать обогащение изотопного состава как тяжелыми, так и легкими изотопами в условиях различных заболеваний или при старении.

Различные стабильные изотопы широко используются как трассеры *in vivo* в биохимических и фармакологических работах, а также и в клинической практике для диагностических целей и мониторинга состояния здоровья [17]. По сравнению с радиоизотопными трассерами, стабильные изотопы имеют множество известных преимуществ [18].

Фракционирование изотопов углерода в организме человека

Фракционирование изотопов углерода в живых организмах обусловлено внутриклеточными процессами, а именно реакцией декарбоксилирования пирувата (рис.2). Характер этого фракционирования во многом зависит от режима питания человека, так как практически все углеводы, поступающие в организм, преобразуются в глюкозу, основная часть которой, в свою очередь, путем гликолиза распадается до пировиноградной кислоты и образует так называемый пируватный фонд.

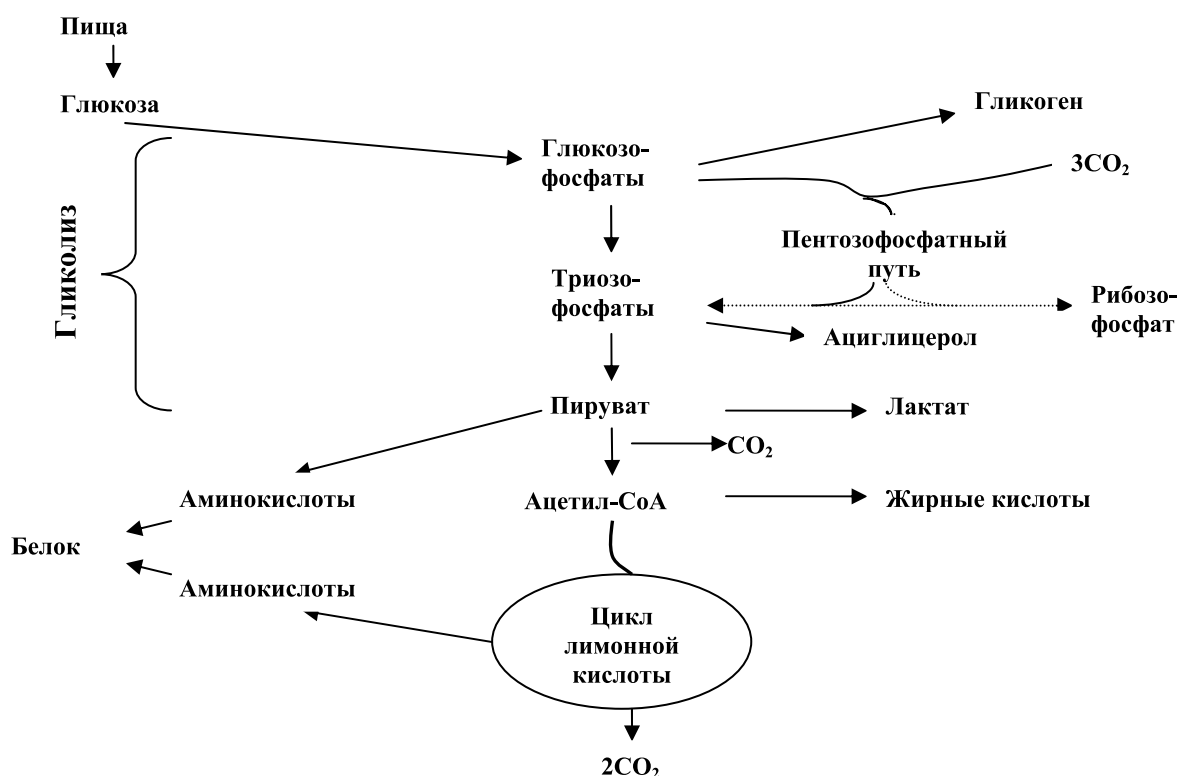


Рис. 2. Метаболическая цепочка превращений пищи, поступающей в организм человека

Именно на стадии распределения частей фонда пирувата на жизненно важные нужды организма и происходит фракционирование изотопов углерода. Часть фонда пирувата ферментативно декарбоксилируется, в результате чего образуется ацетил-*CoA* и CO_2 . При этом расходуется облегченная часть пировиноградной кислоты, в которой атомы C_2 и C_3 не содержат тяжелого изотопа. Это обусловлено тем, что энергия связи тяжелых изотопов превышает энергию связи легких изотопов и следовательно реакция декарбоксилирования пирувата протекает быстрее для легких молекул пировиноградной кислоты. Высвободившийся в процессе реакции углекислый газ вносит свой вклад в итоговый CO_2 , который выдыхается организмом. Ацетил-*CoA* может вступать в цикл лимонной кислоты (цикл Кребса). Другая часть пируватного фонда, обогащенная ^{13}C (в результате истощения фонда субстрата), тратится на биосинтетические потребности.

В представленном механизме фракционирования изотопов углерода влияние магнетизма ядра ^{13}C на этот процесс затруднено, поскольку ключевая стадия фракционирования изотопов, декарбоксилирования пирувата, протекает за счет реакции конденсации кофермента А и пировиноградной кислоты. Необходимым условием для проявления МИЭ является наличие неспаренных электронов на граничных молекулярных орбиталях, т.е. МИЭ характерен для реакций с участием радикалов или ион-радикалов.

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что фракционирование изотопов углерода в организме человека (и не только) есть неотъемлемой составляющей метаболических процессов. По отклонениям в изотопных соотношениях можно судить о состоянии метаболических процессов, что является эффективным инструментарием диагностики функционального состояния организма.

В 2008–2009 гг. нами были проведены исследования для выявления зависимости между внутримолекулярными изотопными соотношениями углерода венозной крови и функциональным состоянием организма. Было обследовано несколько групп людей разных возрастных категорий, среди которых были практически здоровые и лица, страдающие определенными заболеваниями. Результаты измерения изотопного состава углерода венозной крови у четырех групп обследованных лиц представлены в таблице 1. Две группы людей, не имеющих видимых патологий, составляли молодые люди в возрасте

25–36 лет и люди преклонного возраста 62–79 лет. Другая часть обследованных лиц также подразделялась на те же возрастные группы, но одни (молодые) имели заболевания кровеносной и кроветворной системы (тромбофилия, гемофилия, дисфункция тромбоцитов, коагулопатия), а у людей преклонного возраста имелась патология сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь).

Таблица 1. Результаты измерения изотопного состава углерода венозной крови у четырех групп обследованных

Группы людей с различным состоянием здоровья							
без видимых патологий				заболевания кровеносной и кроветворной системы		заболевания сердечно-сосудистой системы	
молодые люди		люди преклонного возраста		молодые люди		люди преклонного возраста	
Возраст, годы	$\delta^{13}\text{C}$, ‰	Возраст, годы	$\delta^{13}\text{C}$, ‰	Возраст, годы	$\delta^{13}\text{C}$, ‰	Возраст, годы	$\delta^{13}\text{C}$, ‰
25	-23,4	62	-23,5	16	-22,6	62	-22,3
25	-23,7	62	-23,0	17	-21,6	62	-22,8
27	-23,4	64	-23,2	17	-22,0	62	-21,3
32	-23,8	70	-23,7	21	-22,4	65	-22,3
32	-23,2	72	-23,7	23	-20,9	65	-22,6
33	-23,2	72	-23,7	27	-21,6	72	-21,2
35	-23,1	73	-23,7	27	-21,4	73	-22,9
36	-23,2	78	-22,9	28	-22,0	74	-22,7
36	-23,2	79	-23,7	30	-22,9	76	-22,8
		79	-23,2	30	-22,0		
				33	-21,6		
				34	-21,4		
				37	-22,0		
Среднее: -23,35		Среднее: -23,43		Среднее: -21,87		Среднее: -22,32	

У практически здоровых молодых людей уровень $\delta^{13}\text{C}$ крови составлял -23,1 – -23,7 ‰, у лиц пожилого возраста – -22,9 – -23,7 ‰. У больных эти значения, соответственно, составляли -21,6 – -22,9 ‰ и -21,2 – -22,9 ‰. Эти данные свидетельствуют об отсутствии (по крайней мере, на основании этого исследования) у практически здоровых лиц возрастных изменений уровня $\delta^{13}\text{C}$ в крови и об отчетливом неспецифическом влиянии патологии на соотношение легких и тяжелых изотопов углерода в крови.

По-видимому, обогащение крови больных тяжелым изотопом ^{13}C вызвано увеличением потребности клеток в энергии, что обусловлено изменением функционального состояния организма; при этом доля использования фонда пирувата в клетках для синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) резко увеличивается, вызывая видимое накопление тяжелого изотопа в оставшейся части.

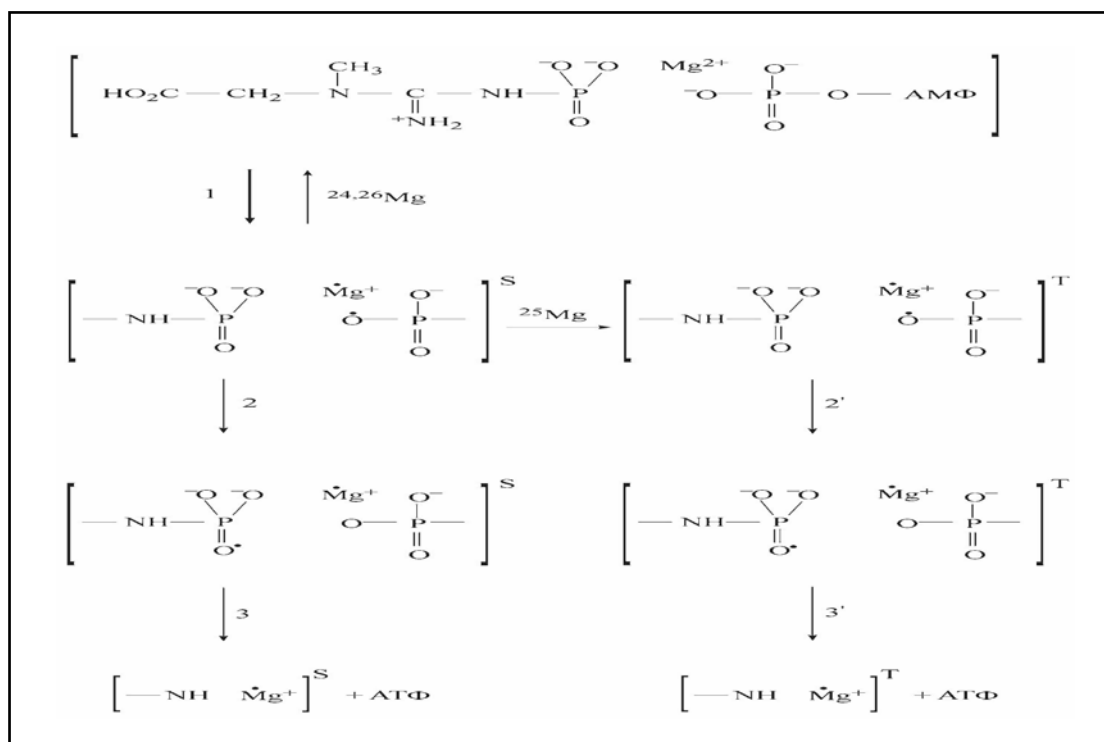
Роль изотопов магния в синтезе АТФ

Роли Mg в жизнедеятельности различных биосистем посвящено множество работ. Однако изучением изменений изотопного состава магния в биохимических процессах, происходящих в живых организмах, до недавнего времени практически никто не занимался. Можно выделить лишь одинокие тезисные сообщения [19], начавшие появляться с конца 70-х годов, в которых отмечалось аномальное поведение изотопа ^{25}Mg в биосистемах, что связывалось с его ядерно-квантовыми характеристиками.

Д.А. Кузнецовым с соавторами были поставлены эксперименты по изучению зависимости скорости фосфорилирования креатинкиназы (КК) от изотопного состава магния. Как известно, фермент КК работает обратимо: он синтезирует АТФ из АДФ (аденозиндифосфата) и креатинфосфата (КФ) либо осуществляет обратную реакцию — синтез КФ используя АТФ. Первый процесс доминирует в экстремальных условиях, т.е. в условиях энергетического голода в организме, когда ему катастрофически не хватает АТФ, или когда он мобилизует свои ресурсы для защитной реакции. Второй обратный процесс происходит в «спокойных» условиях: организм запасает энергию в форме КФ чтобы в экстремальный момент использовать его для синтеза АТФ [20, 5]. В результате исследований было показано, что для изотопных форм ^{24}Mg и ^{26}Mg нет никаких различий в скоростях фосфорилирования. Однако в присутствии магнитного изотопа ^{25}Mg последняя возрастает более чем вдвое. Такое поведение ^{25}Mg объясняется его магнитными свойствами. Магнитное ядро, взаимодействуя с неспаренным электроном (сверхтонкое взаимодействие), изменяет проекцию его спина на ось квантования. При этом возникает переход от синглетного состояния к триплетному.

Скорость фосфорилирования по синглетному каналу ограничена обратным переносом электрона в первичной ион-радикальной паре, т.е. эта реакция разрешена по спину, регенерирует исходные реагенты и снижает выход конечного продукта, в данном случае АТФ. Однако в присутствии иона нечетного изотопа магния ($^{25}\text{Mg}^{2+}$) появляется новый дополнительный канал фосфорилирования: первичная синглетная ион-радикальная пара быстро превращается в триплетную и эта конверсия индуцируется сверхтонким взаимодействием неспаренного электрона с магнитным ядром ^{25}Mg (рис.3).

Триплетная пара химически тождественна синглетной, но для нее запрещен по спину обратный перенос электрона, так что триплетный канал открыт только для одной ферментативной реакции — фосфорилирование. Сосуществование двух химически тождественных каналов ферментативной реакции (синглетного и триплетного), связано с зависимостью скорости этой ферментативной реакции от содержания нечетного изотопа ^{25}Mg .



Примечание: АМФ — аденозинмонофосфат; АТФ — аденозинтрифосфат

Рис. 3. Химический механизм фосфорилирования (на примере креатинкиназы) [5]

В связи с тем, что процесс синтеза АТФ из АДФ и КФ доминирует в экстремальных условиях, т.е. в условиях энергетического голода в организме или когда последний мобилизует свои ресурсы для защитной реакции, то открытие нового дополнительного канала для ферментативной реакции есть ничто иное, как один из механизмов «изотопной адаптации» организма к новым «некомфортным» условиям существования.

Схожие явления наблюдаются и для других магний-зависимых ферментов, таких как АТФ-синтаза и глицерофосфаткиназа. В присутствии магния с природным изотопным составом скорость синтеза АТФ-КК почти равна аддитивной сумме парциальных вкладов от каждого изотопа [5].

Наличие в природе такого механизма ферментативной реакции для нечетного изотопа магния предполагает и наличие подобных механизмов различных ферментативных реакций для ионов других нечетных изотопов. Другими словами, наличие триплетных ион-радикальных пар тождественных синглетным парам в той или ионной ферментативной реакции в присутствии нечетного изотопа, участвующего в ней, открывает новый, дополнительный канал для ферментативной реакции за счет спиновой конверсии первичной синглетной пары, которая и направляет реакцию по необратимому триплетному каналу. Новый механизм ферментативной реакции с участием нечетных изотопов, по мнению Бучаченка А.Л., несовместим с общепринятым нуклеофильным механизмом [5].

Исходя из этого можно предположить, что в природном биоразнообразии должны существовать организмы, у которых скорость тех или иных ферментативных реакций зависит от изотопного содержания определенных жизненно необходимых химических элементов.

Нами проведены пилотные исследования по определению соотношений изотопов магния и железа в образцах венозной крови у двух групп обследованных, в которые вошли 6 человек возрастом 16–30 лет с заболеваниями кровеносной и кроветворной системы, а также 4 человека возрастом 22–34 года без видимых патологий. Результаты исследований представлены в таблице 2.

Данные, полученные в ходе эксперимента, указывают на незначительное обогащение Mg^{25} крови больных с явно выраженной патологией. Несмотря на незначительную разницу между изотопными соотношениями магния в крови здоровых и больных людей, она не вкладывается в ошибку эксперимента. Для утверждения достоверности полученных данных, необходимо проведение повторных экспериментов.

К сожалению, каких либо различий между изотопными соотношениями железа для двух групп обследованных нам получить не удалось. Все различия вкладываются в ошибку эксперимента.

Таблица 2. Результаты измерения изотопного состава магния и железа в венозной крови у двух групп обследованных

Группа людей	Возраст, годы	Диагноз	Соотношение $^{24}Mg/^{25}Mg$	Соотношение $^{26}Mg/^{25}Mg$	Соотношение $^{57}Fe/^{56}Fe$
Больные	16	Коагулопатия	7,360	1,097	0,026
	17	Гемофилия	7,404	1,080	0,026
	21	Тромбофилия	7,362	1,067	0,026
	27	Болезнь Вилебранта	7,279	1,093	0,025
	28	Тромбофилия	7,070	1,088	0,026
	30	Тромбофилия	7,500	1,099	0,025
Здоровые	22		7,678	1,116	0,027
	27		7,655	1,141	0,025
	29		7,767	1,165	0,026
	34		7,566	1,112	0,026

Заклучение

Полученные данные свидетельствуют о возможности использования «внутренних» изотопов живых организмов для доклинической диагностики их функционального состояния. Под внутренними изотопами подразумевается изотопы стабильных элементов — водорода, углерода, магния и др., естественно входящих в состав организма.

Уже 40 лет как известно о существовании спина ядра и его магнитного момента, и 30 лет о ядерно-спиновых эффектах в химических реакциях (для радикальных, или ион-радикальных). Такие эффекты изучали преимущественно при помощи внешнего источника магнитного поля высокой напряженности. Воздействие внешнего магнитного поля обуславливает спиновую конверсию — переход из синглетного состояния в триплетное, в котором запрещен обратный перенос электрона. В результате оно влияет на скорость химических преобразований и на их исход. Подобного же эффекта можно достичь и без внешнего магнитного поля, но с магнитными ядрами атомов, которые в этом случае сами являются источниками магнитного поля. В ходе реакции происходит сортировка на магнитные и немагнитные ядра, в результате чего осуществляется фракционирование изотопов между исходными реагентами и продуктами реакции. Существование магнитного изотопного эффекта уже было доказано для изотопов таких элементов как H, C, O, Mg, Si, S, Ge, Sn, Hg. Магнитный изотопный эффект для всех вышеприведенных элементов был показан в лабораторных условиях. Достоверного подтверждения его влияния на наблюдаемые вариации изотопов в косных природных объектах пока не найдено.

Трудность разделения кинетического и магнитного эффектов, например, для наиболее изученных углерода и кислорода (многие тысячи анализов различных природных объектов) заключается в том, что в обменном резервуаре — биосфере, кинетическое отставание ^{13}C компенсируется его способностью вступать в химические реакции за счет магнитных свойств. Более того, ^{13}C подвержен влиянию магнитного поля Земли. Да и сама Земля представляет собой некий соленоид, который должен сортировать изотопы. Да и сами магнитные полюса меняют свое местоположение, вплоть до «переполюсовки». Не исключена возможность того, что наблюдаемый широкий диапазон $\delta^{13}\text{C}$ в биогенных карбонатах можно попытаться объяснить путем включения в рассмотрение помимо кинетического также и магнитного механизма образования этих объектов. Может быть удастся приблизиться к решению этого вопроса, внимательно изучив такие триады изотопов как H—D—T; ^{12}C — ^{13}C — ^{14}C ; ^{16}O — ^{17}O — ^{18}O ; ^{24}Mg — ^{25}Mg — ^{26}Mg .

1. Соботович Э. В., Лысенко О. Б., Скульский Н.А. Роль изотопов в метаболических процессах живых организмов // Сборник тезисов международной научной конференции «Современные взгляды на эволюцию органического мира». 18–20 ноября г. Киев, Украина. Киев: Институт зоологии им. И.И. Шмальгаузена, 2009. — С. 73–74.
2. Иванов А.А., Галимов Э.М. Молекулярная изотопия конформационных взаимодействий // Сб. тезис. XVIII Симпоз. по геохимии изотопам им. акад. А.П. Виноградова, Москва, 14–16 ноября, 2007. — С. 106–108.
3. Галимов Э. М. Природа биологического фракционирования изотопов. — М.: Наука, 1981. — 247 с.
4. Ivlev, A.A. Carbon isotope effects ($^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$) in biological systems. Separation Science and Technology, 2001. — 36. — P.1819–1914.
5. Бучаченко А. Л. Новая изотопия в химии и биохимии. — М.: Наука, 2007. — 189 с.
6. Brenna J. T. Natural intramolecular isotope measurements in physiology: elements of the case for an effort toward high-precision position-specific isotope analysis // Rapid Communicat. in Mass Spectrometry, 2001. — 15. — P. 1252–1262.
7. Vernadsky, V.I. About an influence of living organisms on isotopic mixture of chemical elements. Comptes Rendus de l'Académie des Sciences de l'URSS, Series A, 1931. — No.6. — P. 141–147
8. Соботович Э. В., Лысенко О. Б. Изотопный сдвиг элементов в биологических процессах // Доп. НАН України, 2001. — № 4. — С. 114–119.
9. Соботович Э. В., Лысенко О. Б., Шатило В. Б. Изотопный сдвиг углерода в крови человека как возможный индикатор его функциональной активности // Радиация и Чернобыль: ближайшие и отдаленные последствия / Под ред. Е. Ф. Конопля. — Гомель: Ин-т радиобиологии, 2007. — С. 130–135.
10. Kaznacheev, V.P., Doil'nitsyn, E.F., Gabuda, S.P., Rzhavin, A.F. and Malikov, N.G. Carbon isotope fractionation in atherosclerotic human tissue. Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 1987. — 104. — P.1218–1220.
11. Katzenberg, M.A. and Lovell, N.C. Stable isotope variation in pathological bone. International Journal of Osteoarchaeology, 1999. — 9. — P. 316–324.

12. Lasnitzki, A. and Brewer, A.K. (1942). The isotopic constitution of potassium in normal tissue and cancer from human subjects. *Cancer Research*, 1942. — 2. — P. 494–496.
13. Skulan, J., Bullen, T., Anbar, A.D., Puzas, J.E., Shackelford, L., LeBlanc, A. and Smith, S.M. Natural calcium isotopic composition of urine as a marker of bone mineral balance. *Clinical Chemistry*, 2007. — 53. — P. 1155–1158.
14. Stenberg, A., Malinovsky, D., Öhlander, B., Andrén, H., Forsling, W., Engström, L. — M., Wahlin, A., Engström, E., Rodushkin, I. and Baxter, D.C. Measurement of iron and zinc isotopes in human whole blood: preliminary application to the study of HFE genotypes. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 2005. — 19. — P.55–60.
15. Демихов Ю. Н. Распределение изотопов водорода в организме человека // Доп. НАН України, 2005. — №11. — С.165–169.
16. Prowse, T.L., Schwarcz, H.P., Saunders, S.R., Macchiarelli, R. and Bondioli, L. Isotopic evidence for age-related variation in diet from Isola Sacra, Italy. *American Journal of Physical Anthropology*, 2005. — 128. — P.2–13.
17. Abramson, F.P. The use of stable isotopes in drug metabolism studies. *Seminars in Perinatology*, 2001. — 25. — P. 133–138.
18. Рогинский С.З., Шноль С.Э. Изотопы в биохимии. М.: АН СССР, 1963. — 380 с.
19. Ольштынський С.П. К вопросу об изотопном составе магния в природных образцах // Сб. тезис. VII Всесоюзн. Симпоз. по стабильным изотопам в ГЕОХИ СССР АН, Москва, 22–26 октября, 1978. — С. 326–327.
20. Kuznetsov D.A., Arkhangelsky S.E., Berdieva A., Khasidova P., Orlova M. A novel electrophoretic technique designed to modify the ratio of magnesium isotopes inside the active sites // *Isotopes Environ. Health Stud*, 2004. — 40. — P. 221.

Соботович Е.В., Скульський М.А., Лисенко О.Б. ПОВЕДІНКА ІЗОТОПІВ ВУГЛЕЦЮ, МАГНІЮ І ЗАЛІЗА В БІОЛОГІЧНИХ СИСТЕМАХ

Наведено огляд сучасного стану проблеми фракціонування ізотопів біогенних елементів живих організмів. Розглядаються варіації внутрішньомолекулярних ізотопних співвідношень в різних біологічних тканинах залежно від особливостей метаболічних процесів. На основі результатів експериментальних досліджень ізотопного складу С, Mg, Fe в тканинах людини було показано, що їх варіації можуть відображати зміни у фізіологічному стані організму.

Sobotovich E.V., Skulsky N.A., Lysenko O.B. CONDUCT OF IZOTOPES CARBON, MAGNESIUM AND IRON IN BIOLOGICAL SYSTEMS

The current status of the problem of fractionating biogenic elements isotopes in tissues of living organisms is reviewed. Dependence of intramolecular isotopic correlations in different biological tissues on the features of metabolic processes is examined. On the basis of the results of experimental investigations of the isotopic composition of C, Mg, Fe in human tissues, it was showed that their variations can reflect changes in the physiological condition of an organism.