

В.Ф. Чехун, Д.В. Демаш, Л.А. Налескіна

Оцінка біологічних ефектів і можливих механізмів дії постійного магнітного поля

Розглянуто сучасні уявлення про механізми взаємодії постійного магнітного поля (ПМП) з клітинами та клітинними структурами, а також проаналізовані дані щодо можливих біотропних ефектів цього фактора. Зроблено акцент на аналізі результатів досліджень, у яких використовувались середні (0,1–1 Тл) ПМП, оскільки поля з такими характеристиками застосовуються для адресної доставки магнітокерованих нанокомпозитів під час таргетної терапії злоякісних новоутворень. Зроблено висновок про те, що першопричиною індукованих зовнішнім ПМП змін у клітинах є порушення обміну вільних радикалів і зростання їх кількості, що призводить до розвитку оксидативного стресу, порушення функціонування іонних каналів, зміни морфології клітин, експресії деяких генів і білків, а також викликає зміни у процесах апоптозу і проліферації.

Ключові слова: постійне магнітне поле, вільнорадикальні процеси, кальцій, іонні канали.

ВСТУП

Однією з основних проблем сучасної онкології, які перешкоджають ефективному лікуванню хворих, є пошук шляхів подолання резистентності пухлин до цитостатиків [56]. Традиційні підходи до рішення цього завдання не виправдали очікуваних сподівань [9, 42]. Створення нових лікарських форм на основі нанотехнологій, які стрімко розвиваються, відкриває перспективу підвищення ефективності лікування онкологічних хворих внаслідок використання біодоступних нанорозмірних матеріалів [42, 54], а також за рахунок їх адресної доставки в організм. Як показали результати досліджень останніх років, підвищення біодоступності наночастинок можна досягти застосуванням як носія ліпосом [18, 54, 69], завдяки яким вони розглядаються як векторна система доставки цитостатика до мішені. Однак для забезпечення безпосереднього надходження в пухлину нанокомпозиту, до складу якого

будуть входити феромагнетики та протипухлинний препарат, необхідний зовнішній вплив магнітного поля [24]. І це є найбільш складним завданням, яке стоїть перед дослідниками.

Питання взаємодії живих систем на різному рівні організації з ПМП було і залишається актуальним, що підтверджується низкою систематизованих матеріалів, які опубліковані протягом останніх років [4, 6, 33, 67]. В наш час, коли активно створюються та досліджуються можливості застосування векторних систем транспорту протипухлинних препаратів, які керуються зовнішнім ПМП, з'ясування особливостей взаємодії пухлинних клітин і ПМП набуває ще більшого значення та потребує цілеспрямованих досліджень щодо розкриття механізмів впливу цього фізичного фактора на пухлинні клітини, а також визначення особливостей накопичення цитостатиків у пухлинному вогнищі.

КЛАСИФІКАЦІЯ РЕЧОВИН ЗА ЇХ МАГНІТНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

Установлено, що будь-який об'єкт на Землі тією чи іншою мірою підпадає під вплив ПМП [2, 67]. Також відомо, що до складу живих організмів, у тому числі і мікроорганізмів (бактерій, дріжджів, грибів і тощо), входять сполуки, які характеризуються різними магнітними властивостями та належать до різних класів речовин: діа-, пара- або феромагнетиків [36]. Слід зазначити, що феромагнетики є магнітоструктурованими речовинами [5].

Діамагнетики – речовини, які намагнічуються проти напрямку зовнішнього ПМП і без нього не проявляють магнітних властивостей. Під дією зовнішнього магнітного поля кожен атом діамагнетика набуває магнітного моменту, який є пропорційним до величини магнітної індукції та направлений назустріч полю. Через це магнітна сприйнятливості (χ) діамагнетиків завжди від'ємна, а за абсолютними значеннями – мала та слабко залежить як від напруженості магнітного поля, так і від температури [36]. До діамагнетиків належать інертні гази, азот, водень, кремній, фосфор, вісмут, цинк, мідь, золото, срібло, а також багато інших органічних і неорганічних сполук. Людина у магнітному полі поводить себе як діамагнетик [5]. Однак відомо, що у тканинах організму дорослої людини масою 70 кг міститься близько 3,7 г заліза, переважно у формі гемоглобіну, феритину та гемосидерину, які характеризуються слабкими парамагнітними властивостями й активно не взаємодіють із зовнішніми магнітними полями. Концентрація цих парамагнітних речовин не є достатньою для того, щоб перетворити загальну сприйнятливості будь-якої тканини (включно з кров'ю) з діамагнітної на парамагнітну [11, 57].

Парамагнетики — речовини, які намагнічуються у напрямку зовнішнього ПМП. Вони належать до слабкомагнітних речовин і їх магнітна проникність незначно відрізняється від одиниці. Без зовнішнього ПМП парамагнетик не є намагніченим, оскільки через

тепловий рух власні магнітні моменти атомів орієнтовані абсолютно невпорядковано [16]. До парамагнетиків належить алюміній, платина, лужні та лужно-земельні метали, кисень, оксид азоту (II), хлорне залізо тощо.

Феромагнетики – речовини, у яких при температурі нижче точки Кюрі встановлюється певний порядок магнітних моментів атомів або іонів, завдяки якому речовина набуває магнітних властивостей (значення магнітної сприйнятливості речовини може складати десятки і сотні тисяч). При температурах, які не перевищують 300°C, феромагнетики мають самочинну (спонтанну) намагніченість, яка значно змінюється під зовнішнім впливом [22]. Феромагнітні властивості мають такі хімічні елементи, як залізо, кобальт, нікель (3d-метали), а також рідкоземельні метали.

Таким чином, проведений аналіз характеристик хімічних речовин і елементів з різними магнітними властивостями надає підстави для припущення, що наявність і співвідношення цих складових у біологічних об'єктах є визначальними у їх реакції на вплив зовнішнього магнітного поля.

ВИДИ МАГНІТНИХ ПОЛІВ, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ У БІОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ

Питання доцільності застосування магнітних полів у медико-біологічних дослідженнях не є новим, але у зв'язку із зростаючими потребами клініки і нещодавніми досягненнями науки, набуло гострої нагальності. Останнім часом стало зрозумілим, що сучасний напрямок досліджень в онкології необхідно спрямувати на впровадження новітніх напрацювань нанотехнологій, оскільки така позиція сприятиме відкриттю нових горизонтів не тільки для своєчасної діагностики пухлинної хвороби, але і для створення унікальних лікарських нанокompatитів керованої фармакокінетики, які дадуть змогу підвищити ефективність медикаментозного лікування [8].

Великого значення набуває створення керованих наносистем, до складу яких будуть

входити протипухлинні препарати, зокрема доксорубіцин, похідні платини та наноферромагнетики, дія яких як векторів таргетної доставки лікарських засобів безпосередньо у зону пухлини повинна підсилюватися впливом зовнішнього магнітного поля [1, 21, 28]. Така стратегія біотехнологій в онкології, з одного боку, зумовлена відсутністю вибіркової дії та високою токсичністю багатьох існуючих препаратів як самостійних лікарських засобів, що обмежує їх широке використання у клініці [48], з іншого, – природною та набутою резистентністю злякисних новоутворень до цитостатиків [7].

У роботі з біологічними об'єктами використовуються різні типи магнітних полів: постійне (значення індукції та напруженості магнітного поля не змінюються з часом), змінне (значення індукції змінюється за гармонічним законом з певною частотою), імпульсне (значення індукції змінюється за негармонічним принципом), рухоме імпульсне (джерело магнітного поля рухається у просторі), а також комбінований вплив різних видів магнітних полів [60].

Установлено, що ступінь впливу магнітного поля на організм тварини і людини визначається набором біотропних параметрів цього поля, до яких відносять:

- інтенсивність (значення напруженості магнітного поля и магнітної індукції);
- градієнт (залежність інтенсивності поля від відстані до полюса магніта);
- вектор (напрямок силових ліній поля);
- експозиція (тривалість впливу на живий організм);
- частота (кількість коливань поля за одиницю часу);
- форма імпульсу [25].

У цьому огляді ми зупинимось на описі взаємодії ПМП з біологічними об'єктами, оскільки для їх характеристики, на відміну від змінних, імпульсних і змішаних, не потрібні частота та форма імпульсу, що дає змогу більш об'єктивно оцінити зв'язок між параметрами поля і виявленими ефектами.

Згідно з класифікацією, запропонованою

ВООЗ, залежно від магнітної індукції, ПМП умовно поділяють на три групи [67]: слабкі (значення індукції менше від 0,1 Тл), середні (значення індукції від 0,1 Тл до 1 Тл) і сильні (понад 1 Тл).

Оскільки у роботах, присвячених адресній доставці лікарських препаратів або наночастинок у біологічні об'єкти, використовували середні ПМП [6, 24, 55], у нашому огляді акцентовано увагу на аналізі ефектів і механізмів дії ПМП зі значеннями індукції порядку сотень мілітесла на клітинному рівні.

НАЯВНІ ГІПОТЕЗИ ЩОДО МЕХАНІЗМІВ ВЗАЄМОДІЇ ПМП З ЖИВИМИ ОБ'ЄКТАМИ

Останнім часом більшість досліджень було присвячено об'єктивізації змін, які виникають у клітинах під впливом ПМП. Експериментатори спостерігали зміни форми клітин, концентрації іонів кальцію [64], активних форм кисню, експресії деяких генів і білків [31, 32], а також порушення процесів проліферації і апоптозу [43]. Водночас у багатьох дослідженнях не вказується чи викликані такі зміни безпосереднім впливом ПМП, чи вони є наслідком перебудов, спричинених цим фактором на молекулярному рівні.

Нині, на жаль, немає єдиної точки зору щодо природи акцептора або мішені дії магнітного поля на біологічні об'єкти. Виходячи з природи ПМП, авторами оглядів [41] було запропоновано твердження про те, що існує декілька теоретичних механізмів його дії на біологічні об'єкти:

- взаємодія з чутливими до магнітного поля компонентами тканин;
- взаємодія з тканинами і органами, які рухаються в ПМП;
- порушення руху іонів через мембранні канали;
- зміна константи рівноваги хімічних реакцій, продуктами яких є парамагнітні речовини;
- підвищення концентрації вільних радикалів;

зміна просторової орієнтації фосфоліпідів мембран.

Однак не всі з запропонованих механізмів взаємодії знаходять своє експериментальне підтвердження.

ПМП за своєю природою повинне взаємодіяти з зарядженими частинками, які рухаються. Проте в результаті математичного моделювання структури іонного каналу, який перебуває у ПМП [15], було показано, що для того, щоб чинити суттєвий вплив на рух іонів через канал, слід застосовувати поля, які за індукцією значно перевищують ті, що використовуються в медицині та біології. Це пов'язано з тим, що рух іонів через мембрану характеризується дуже короткими проміжками вільного пробігу (близько 1Å) і часу між зіткненнями (10^{-12} с) [67].

Водночас існує інша гіпотетична мішень впливу ПМП на клітину – гідратовані фосфоліпіди цитоплазматичної мембрани [39]. Вважається, що ПМП може змінювати просторову орієнтацію фосфоліпідів, а також впливати на ступінь гідратації їх гідрофільних ділянок, тим самим впливаючи на функціонування трансмембранних білків і, зокрема іонних каналів.

Існують гіпотези про те, що іншим можливим механізмом взаємодії ПМП з клітинами є його вплив на швидкість хімічних реакцій у ситуації, якщо продукти хімічної реакції є більш парамагнітними, ніж реагенти. У цьому разі вплив ПМП має зсунути рівновагу компонентів реакції в бік утворення кінцевих продуктів. Дисоціація комплексу кисень–гемоглобін (діамагнетик) на молекулу кисню та гемоглобін (обидва – парамагнетики) є прикладом такої реакції. Тепер зовнішнє ПМП повинно знизити енергетичний бар'єр дисоціації комплексу та дати перевагу утворенню парамагнітних продуктів реакції. Але розрахунки показали, що навіть при застосуванні поля з індукцією 4 Тл енергетичний бар'єр дисоціації (64 кДж/моль) для цієї реакції знизиться лише на 1 Дж/моль, а це менше, ніж при зміні температури на $0,01^\circ\text{C}$ [61].

Вплив ПМП на реакції за участі вільних

радикалів. На нашу думку, найбільш вірогідним пусковим механізмом ефекту дії ПМП є порушення балансу обміну вільних радикалів у процесі хімічних реакцій. Наприклад, якщо молекула АВ спонтанно дисоціює на радикали А і В, кожен з них протягом короткого періоду часу може бути оточений молекулами розчинника, що перешкоджає їх повному розходженню. Якщо А і В рекомбінують між собою перед остаточною сепарацією, знову відновлюється молекула АВ. У іншому разі, якщо вони встигають дифундувати, утворюються вільні радикали А і В. Застосування зовнішнього ПМП може ініціювати перехід з синглетного в триплетний стан [2, 26]. При цьому знижується ймовірність повторного утворення зв'язку та підвищується можливість розходження продуктів реакції, і, відповідно, підвищення концентрації вільних радикалів [49], які суттєво впливають на прояв багатовекторних реакцій у клітині.

Таким чином, механізм, за допомогою якого ПМП викликає зміни у клітинах, пов'язані з порушенням кінетики утворення та рекомбінації вільних радикалів, зокрема активних форм кисню й азоту, які відіграють важливу роль у імунному захисті, передачі міжклітинних сигналів і міжклітинних взаємодіях [48].

Відомо, що використання ПМП у комплексі з хіміотерапією злоякісних новоутворень може сприяти посиленню продукції вільних радикалів, які утворюються в результаті впливу хіміопрепаратів. Крім того, є дані про те, що ПМП може чинити вплив на ферментативні процеси за участі вільних радикалів як проміжних продуктів [45]. Зокрема, деякі дослідники показали, що ПМП з індукцією від 50 до 850 мТл змінює швидкість рекомбінації вільних радикалів і розкладу перекису водню каталазою, а також димерним комплексом Fe^{3+} -ЕДТО, який має каталазну активність [3, 19]. У вказаному діапазоні значень індукції ПМП Nossol та співавт. [47] спостерігали посилення відновної активності цитохром С-оксидази до 90% . Це підтверджується нашими результатами щодо

достовірного підвищення вмісту пероксидів у клітинах асцитної карциноми Ерліха (АКЕ), починаючи з 3-ї години після початку впливу ПМП.

Генотоксичний ефект ПМП. Продукція вільних радикалів, що викликає розвиток оксидативного стресу, призводить до появи мутацій, і, як наслідок, індукції апоптотичної програми клітини та явищ некрозу. При цьому загальноприйнятою є думка про те, що магнітні поля з індукцією менше ніж 1 Тл не є генотоксичними [32, 41, 63].

Мутагенний ефект було продемонстровано лише для сильних ПМП на штаммах *E. coli*, які характеризувалися порушеннями системи репарації ДНК [35, 70]. Водночас в результаті досліджень на клітинах АКЕ ми спостерігали збільшення уражень ДНК, починаючи з 3-ї години впливу ПМП з індукцією 160 мТл.

Показано, що при одночасному впливі на лімфоцити і ПМП з індукцією 7 мТл, і розчину $FeCl_2$ спостерігалось збільшення до 20 % кількості клітин з ураженнями ДНК [58], що достовірно перевищувало значення цього показника у разі впливу цих факторів окремо. Оскільки хлорид заліза (II) є окисником, ураження ДНК, імовірно, пов'язані з посиленням продукції вільних радикалів всередині клітини та подальшим їх впливом на ДНК. Однак при дії на лімфоцити лише ПМП з індукцією 7 мТл кількість клітин з ураженнями ДНК, які виявляються за допомогою методу ДНК-комет, не змінювалася [43].

Вплив ПМП на клітинну мембрану і рух іонів. Відомо, що клітинна мембрана є бар'єром між внутрішньоклітинними органами та навколишнім середовищем, і, таким чином, безпосередньо задіяна в регуляції внутрішньоклітинного гомеостазу.

Клітинна мембрана підтримує негативний (близько 70 мВ) потенціал між зовнішньою та внутрішньою поверхнями мембрани ("потенціал спокою") і регулює проходження молекул у клітину, наприклад, через потенціал-залежні або лігандзалежні іонні канали або такі білки-переносники, як Na^+K^+ -АТФази.

Наявні в літературі дані про вплив ПМП

на клітинну мембрану не є однозначними. У експерименті з короткотривалим впливом ПМП Rosen та співавт. [58] не виявили відхилень потенціалу дії у постсинаптичній мембрані нерва миші після впливу ПМП з індукцією 120 мТл, який тривав 50 с.

Carson та співавт. [17] не спостерігали змін концентрації Ca^{2+} у цитоплазмі після дії на клітини HL-60 ПМП з індукцією 150 мТл протягом 23 хв. Miyamoto та співавт. [44] не відмітили змін у активному і пасивному транспорті K^+ в клітинах HeLaS3 людини, на які впливали ПМП. Аналогічні результати було отримано і на клітинах нейробластоми SH-Sy5Y [62].

Водночас деякі дослідники показали підвищення вмісту Ca^{2+} у цитоплазмі клітин. Причиною цього може бути те, що іонні канали не є безпосередньою мішенню ПМП, а порушення у їх роботі пов'язані з реакцією на внутрішньоклітинні зміни під впливом ПМП, зокрема – на розвиток окисного стресу [12–14].

Найбільш близькою до істини є гіпотеза Rosen та співавт. [59], згідно з якою орієнтаційний ефект при впливі магнітних полів з індукцією більше ніж 0,1 Тл може значно впливати на роботу трансмембранних білків внаслідок зміни орієнтації фосфоліпідів. У дослідженні Lin та співавт. [40] було показано значне зниження плинності мембран остеобластів лінії MG63, які культивували протягом 8 год за наявності ПМП.

Дані електронної мікроскопії свідчать про те, що у поліморфноядерних лейкоцитах при впливі ПМП з індукцією 0,1 Тл протягом 30 хв спостерігається дегрануляція лізосом [53]. Крім того, були відмічені такі залежні від часу ефекти, як підвищення секреції лізоциму та лактатдегідрогенази. При цьому антагоністи кальцієвих каналів ніфедипін та верапаміл захищали поліморфноядерні лейкоцити від впливу ПМП. Такі результати все ж таки свідчать про участь кальцієвих каналів у цих процесах. Підтвердженням цього є дані, отримані при аналізі апоптозу і входження Ca^{2+} у клітини U937 і СЕМ людини [20]. Вплив

ПМП з індукцією 100 мТл протягом 4 год сприяв підвищенню відсотка живих клітин внаслідок інгібування апоптозу, індукованого низкою препаратів. На думку авторів, захисний ефект може бути пов'язаний саме з підвищенням входу Ca^{2+} у клітину.

Цікавими є результати Аокі та співавт. [10] щодо впливу ПМП з індукцією 0,4 Тл протягом 15 хв на включення адриаміцину клітинами гострого лейкозу людини TALL-1. Було показано, що під впливом ПМП препарат швидше проходить у клітину. Автори вважають, що це пов'язано зі змінами властивостей мембрани клітини.

Зміни структури цитоскелета під впливом ПМП. Відомо, що зміни у структурно-функціональному стані плазматичної мембрани можуть супроводжуватися певними перетвореннями цитоскелета. Результати електронно-мікроскопічного дослідження впливу ПМП на структуру F-актину клітин ссавців показали, що після дії ПМП з індукцією 10 мТл протягом 12 год розміри та форма клітин практично не змінювалися, тоді як під впливом ПМП з індукцією 120 мТл порушення структури клітин були більш очевидними. При культивуванні клітин за наявності ПМП з індукцією 120 мТл протягом 60 год структуру F-актину було неможливо розрізнити. Зі збільшенням часу експозиції змінювалась і форма клітин (знижувалося співвідношення довжини клітини до її ширини) [68].

У численних дослідженнях на моделі еритроцитів спостерігалися зміни орієнтації клітин крові й активація їх агрегації внаслідок збільшення площі контактів клітинних мембран [29, 34, 50].

При дослідженні особливостей культивування фібробластів і попередників остеобластів з кісткового мозку, які знаходилися під впливом ПМП, було показано, що його дія призводила до порушення взаємодії клітин з субстратом і швидкості росту перитонеальних фібробластів людини. Крім того, спостерігалися зміни морфології клітин, однак вони виявились частково зворотними [16].

Є дані про те, що вплив сильних ПМП,

починаючи з 1 Тл, може спричинити реорієнтації таких макромолекул, як колаген [66], а також клітин тварин *in vitro* [37]. При цьому не до кінця з'ясовані морфологічні ефекти сильних ПМП на культури з адгезивними властивостями порівняно зі впливом ПМП на еритроцити. Вважається, що ПМП впливає на елементи цитоскелета, які динамічно полімеризуються і деполімеризуються в процесі поділу та міграції клітин [43].

Таким чином, у нечисленних дослідженнях на різних біологічних об'єктах показано, що ПМП може взаємодіяти з компонентами цитоскелета, а також викликати зміни морфології клітин.

Порушення експресії генів, індуковані ПМП. Особливий інтерес у дослідженні ефекту ПМП лежить у площині пошуку адапторних процесів, задіяних у активації генетичного апарату клітини. У доступній нам літературі не вдалося встановити участь жодного гена як безпосередньої мішені ПМП. Є повідомлення про те, що вміст Ca^{2+} є регулятором багатьох процесів у клітині, зокрема, експресії деяких генів [14]. Однак внаслідок залучення цілої низки опосередкованих механізмів спостерігаються зміни експресії певних генів і супутніх білків, що в свою чергу призводить до змін швидкості проходження клітинного циклу та проліферативних процесів загалом.

Зокрема, під впливом ПМП спостерігалась експресія мРНК гена *c-fos*, яка до цього не виявлялася у клітинах HeLaS3. Рівень експресії мРНК змінювався залежно від тривалості впливу ПМП з піком через 6 год. Вважають, що вплив ПМП на клітини призводить до експресії *c-fos* через активацію низки сигнальних каскадів [31]. Ще в одному дослідженні було показано, що короткотривала експозиція з ПМП 100 мТл суттєво, але зворотно посилює експресію білків Fra-2, *c-Jun* та Jun-D в нейронах гіпокампа в культурі клітин [30, 43]. Натомість у деяких дослідженнях було показано, що ПМП не змінювало вміст в астроцитах білків стресу *hsp25*, *hsp27*, *hsp60*, *hsp70*, актину та кислого гліального

білка, а також відповідних мРНК [23, 27].

Іншими дослідниками на клітинах ліній MCF-7, NC-B4 і FNC-B4 було показано зниження вбудовування ^3H тимідину в клітини MCF-7 раку молочної залози людини і нейрони лінії NC-B4 на відміну від клітин лейкемії морських свинок лінії WENI-3 [51, 52].

Таким чином, підвищення концентрації вільних радикалів, зміна концентрації іонів кальцію в цитоплазмі, рівня експресії низки генів і їх білків під впливом ПМП може активувати програми апоптичної загибелі клітини. Це підтверджується результатами досліджень Tofani та співавт. [65] щодо впливу ПМП на клітини аденокарциноми шийки матки (WiDr), молочної залози (MCF-7) та ембріональні фібробласти. Цікавим є той факт, що апоптоз спостерігався лише у злоякісних клітинах.

Наведені результати вказують на те, що ефекти ПМП по-різному проявляються у різних типах клітин, і самі по собі не призводять до летальних змін в процесах росту за нормальних умов культивування незалежно від його індукції [43]. Водночас не викликає сумнівів те, що середні ПМП (зі значеннями індукції 0,1...1,0 Тл) достовірно впливають на процеси, які відбуваються в клітинах, що,

безумовно, є важливим як з точки зору оцінки безпеки впливу на організм людини, так і терапевтичних перспектив його застосування для підвищення вибірковості дії нових лікарських форм протипухлинних препаратів.

Отже, усе викладене свідчить про те, що наведені у огляді аспекти впливу ПМП на життєво важливі процеси в клітинах в системі *in vitro* та *in vivo* недостатньо вивчені і не надають вичерпних відповідей на поставлені питання. Але, незважаючи на це, на підставі наявних у літературі даних ми вважаємо за доцільне навести можливий алгоритм змін, які відбуваються у клітинах під впливом ПМП (рисунок).

Першопричиною таких змін є збільшення концентрації вільних радикалів, що призводить до розвитку окисного стресу, а також (гіпотетично) до змін конформації фосфоліпідів цитоплазматичної мембрани, наслідком чого є розлад функціонування іонних каналів. В результаті цього може змінюватися морфологія клітин, експресія деяких генів і білків, а також проходження клітинного циклу, процесів апоптозу та проліферації.

Однак виявлення особливостей біологічних ефектів і механізмів дії ПМП повинно

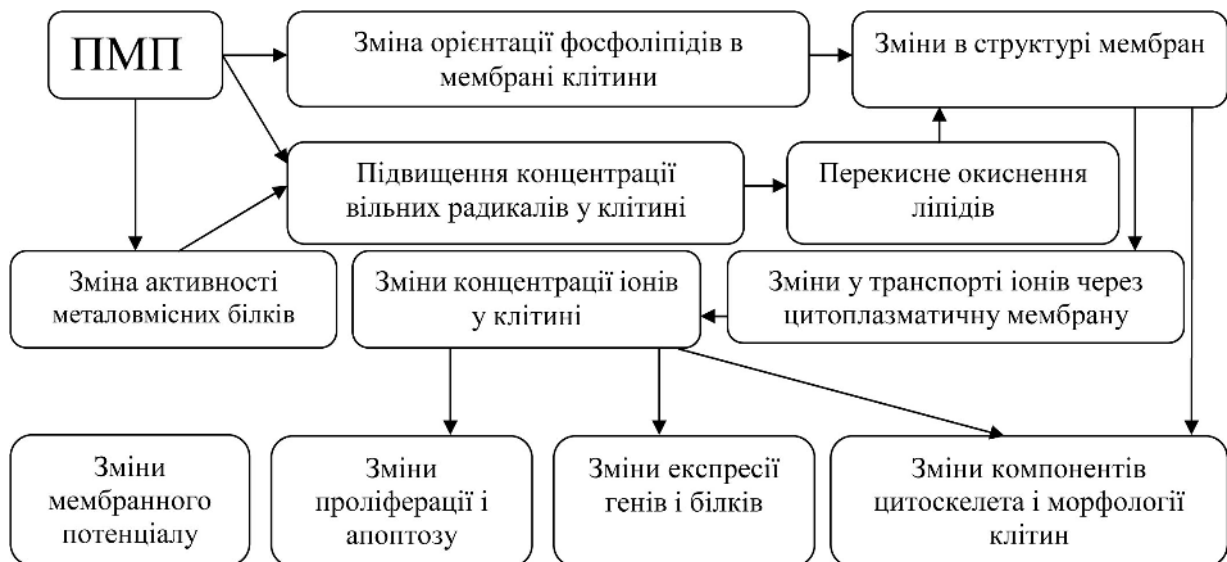


Схема можливих механізмів впливу постійного магнітного поля (ПМП) на внутрішньоклітинні процеси

знайти подальший розвиток, оскільки, з одного боку, активно напрацьовуються наукові розробки щодо керованої зовнішнім магнітним полем доставки у пухлинне вогнище протипухлинних препаратів на основі нанорозмірних феромагнетиків, з іншого, – вимальовується новий перспективний напрям досліджень в онкології, пов'язаний з процесами обміну ендogenous заліза в організмі та впливом на ці процеси ПМП.

В.Ф. Чехун, Д.В. Демаш, Л.А. Налескина

ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ И ВОЗМОЖНЫХ МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ ПОСТОЯННОГО МАГНИТНОГО ПОЛЯ

Рассмотрены существующие представления о механизмах взаимодействия постоянного магнитного поля (ПМП) с клетками и клеточными структурами, а также проанализированы данные о возможных биотропных эффектах этого фактора. Сделан акцент на анализе результатов исследований, в которых использовались средние (0,1–1 Тл) ПМП, поскольку поля с такими характеристиками применяются для таргетной доставки магнитоуправляемых наноконструкций во время таргетной терапии злокачественных новообразований. Сделан вывод о том, что первопричиной индуцированных внешним ПМП изменений в клетках является нарушение обмена свободных радикалов и увеличение их количества, что приводит к развитию оксидативного стресса, нарушению функционирования ионных каналов, изменению морфологии клеток, экспрессии некоторых генов и белков, а также изменениям в процессах апоптоза и пролиферации.

Ключевые слова: постоянное магнитное поле, свободно-радикальные процессы, кальций, ионные каналы.

V.F. Chekhun, D.V. Demash, L.A. Naleskina

EVALUATION OF BIOLOGICAL EFFECTS AND POSSIBLE MECHANISMS OF ACTION OF STATIC MAGNETIC FIELD

Modern views on mechanisms of interaction between static magnetic field and cells or cellular structures are reviewed. An analysis of the data about possible biotropic effects of this factor was performed. The emphasis was put on the analysis of the studies in which moderate (0.1–1 T) static magnetic fields were used, because such fields are used for targeted delivery of magnetosensitive nanocomposites in development of new strategies in target therapy of patients with malignant neoplasms. Based on available data it was concluded that the primary cause of changes in cells after incubation in external static magnetic field is disruption of free radical metabolism and elevation of their concentration. Such disruption causes

oxidative stress, and, as a result, damages ion channels, leading to changes in cell morphology and expression of different genes and proteins, and also changes in apoptosis and proliferation.

Key words: static magnetic field, free radical processes, calcium, ion channels.

R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine, Kyiv

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Березов Т.Т., Яглова Н.В., Дмитриева Т.Б., Чехонин В.П., Жирков Ю.А. Направленный транспорт лекарственных средств с помощью липосом // Вестн. Рос. акад. мед. наук. – 2004. – 3. – С. 42–46.
2. Бинги В.Н., Савин А.В. Физические проблемы действия слабых магнитных полей на биологические системы // Успехи. физ. наук. – 2003. – 173. – С. 265–300.
3. Вайнер Л.М., Подоплелов А.В., Лешина Т.В. Влияние магнитного поля на скорость разложения H_2O_2 катализом и комплексом ЭДТА с Fe^{3+} // Биофизика. – 1978. – 23, №2. – С. 234–241.
4. Гуляр С.А., Лиманский Ю.П. Постоянные магнитные поля и их применение в медицине. – К.: Ин-т физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, 2005. – 320 с.
5. Хёрд К.М. Многообразие видов магнитного упорядочивания в твердых телах // УФН. – 1984. – 142, №2. – С. 331–357.
6. Чехун В.Ф., Горобець С.В., Горобець О.Ю. Магніто-впорядковані сполуки ендogenous заліза і проблема впливу постійних магнітних полів на біосистеми // Біофізич. вісн. – 2010. – 29, №2. – С. 123–130.
7. Чехун В.Ф., Шишова Ю.В. Современные взгляды на механизмы формирования лекарственной устойчивости опухолей // Онкология. – 2000. – 2, №1–2. – С. 11–15.
8. Шпак А.П., Горбик П.П., Чехун В.Ф. Наноконструкты медико-биологического назначения на основе ультрадисперсного магнетита. – В кн.: Физико-химия наноконструктов и супрамолекулярных структур: Сб. тр. / Под ред. А.П. Шпака, П.П. Горбика. – К.: Наук. думка, 2007. – С. 45–87.
9. Andresen T. L., Jensen S. S., Jørgensen K. Advanced strategies in liposomal cancer therapy: problems and prospects of active and tumor specific drug release // Prog. Lipid Res. – 2005. – 44. – P. 68–97.
10. Aoki H., Yamazaki H., Yohino T., Akagi T. Effects of static magnetic fields on membrane permeability of a cultured cell line // Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. – 1990. – 69, №1. – P. 103–106.
11. Arosio P., Levi S. Ferritin, iron homeostasis, and oxidative damage // Free Radic. Biol. Med. – 2002. – 33. – P. 457–463.
12. Ayrapetyan S.N., Grigirian K.V., Avanesian A.S., Stambolstian K.V. Magnetic fields alter electrical properties of solutions and their physiological effects // Bioelectromagnetics. – 1994. – 15, № 2. – P. 133–142.

13. Azanza M.J., Del Moral A. Cell membrane biochemistry and neurobiological approach to biomagnetism // *Prog. Neurobiol.* – 1994. – 44, №6. – P. 517–601.
14. Berridge M.J. Unlocking the secrets of cell signaling // *Annu. Rev. Physiol.* – 2005. – 67. – P. 1–21.
15. Beu T.A. Simulations of Biological Ion Channels in Intense Magnetic Fields // *Physica.* – 2004. – 49. – P. 91–97.
16. Blumenthal N.C., Ricci J., Breger L., Zychlinsky A., Solomon H., Chen G.G., Kuznetsov D., Dorfman R. Effects of low-intensity AC and/or DC electromagnetic fields on cell attachment and induction of apoptosis // *Bioelectromagnetics.* – 1997. – 18, №3. – P. 264–272.
17. Carson J.J., Prato F.S., Drost D.J., Diesbourg L.D., Dixon S.J. Time-varying magnetic fields increase cytosolic free Ca^{2+} in HL-60 cells // *Amer. J. Physiol.* – 1990. – 259. – P. 687–692.
18. Dobson J. Magnetic nanoparticles for drug delivery // *Drug Develop. Res.* – 2006. – 67, № 1. – P. 55–60.
19. Eveson R.W., Timmel C.R., Brocklehurst B. Hore P.J., McLauchlan K.A. The effects of weak magnetic fields on radical recombination reactions in micelles // *Int. J. Radiat. Biol.* – 2000. – 76, №11. – P.1509–1522.
20. Fanelli C., Coppola S., Barone R. Colussi C., Gualandi G., Volpe P., Ghibelli L. Magnetic fields increase cell survival by inhibiting apoptosis via modulation of Ca^{2+} influx // *FASEB J.* – 1999. – 13, №1. – P. 95–102.
21. Fenske D.B. Cullis P.R. Liposomal nanomedicinas // *Exp. Opin Drug Deliv.* – 2008. – 5, №5. – P. 25–44.
22. Feynman R.P., Leighton R., Sands M. The Feynman lectures on physics, USA: Addison-Wesley. – Vol. 2. – 1963. – Ch. 37.
23. Forcada A., Suárez I., Fernández B. Acute and chronic effects of exposure to a 1-mT magnetic field on the cytoskeleton, stress proteins, and proliferation of astroglial cells in culture // *Environmental. Res.* – 2005. – 98, №3. – P. 355–362.
24. Fortin-Ripoche J.-P., Martina M.S., Gazeau F., Menager C., Wilhelm C., Bacri J.C., Lesieur S., Clement O. Magnetic Targeting of Magnetoliposomes to Solid Tumors with MR Imaging Monitoring in Mice: Feasibility // *Radiology.* – 2006. – 239, №2. – P. 415–424.
25. Funk R.H., Monsees T., Ozkucur N. Electromagnetic effects – From cell biology to medicine // *Prog. Histochem. and Cytochem.* – 2009. – 43, №4. – P. 177–264.
26. Grundler W., Kaiser F., Keilmann F., Walleczek J. Mechanisms of electromagnetic interaction with cellular systems // *Naturwissenschaften* - 1992. – 79. – P. 5551–5597.
27. Guiasola C., Desco M., Millan O., Villanueva F.J., Garcia-Barreno P. Biological dosimetry of magnetic resonance imaging // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 2002. – 15, №5. – P. 584–590.
28. Hafeli U. Magnetically modulated therapeutic systems // *Int. J. Pharmacol.* – 2004. – 277, №1-2. – P. 19–24.
29. Higashi T., Yamagishi A., Takeuchi A., Kawaguchi N., Sagawa S., Onishi S., Date M. Orientation of erythrocytes in a strong static magnetic field // *Blood.* – 1993. – 82. – P.1328–1333.
30. Hirai T., Nakamichi N., Yoneda Y. Activator protein-1 complex expressed by magnetism in cultured rat hippocampal neurons // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* – 2002. – 292, №1. – P. 200–207.
31. Hiraoka M., Miyakoshi J., Li Y.P., Shung B. Takebe H., Abe M. Induction of c-fos gene expression by exposure to a static magnetic field in HeLaS3 cells // *Cancer Res.* – 1992. – 52, № 23. – P. 6522–6524.
32. Hirose H., Nakahara T., Zhang Q.M., Yonei S., Miyakoshi J. Static magnetic field with a strong magnetic field gradient (41.7 T/m) induces c-Jun expression in HL-60 cells // *In Vitro Cell Dev. Biol. Anim.* – 2003. – 39, № 8–9. – P. 348–352.
33. ICNIRP. Exposure to static and low frequency electromagnetic fields. – In: *Biological effects and health consequences (0–100 kHz)* // Matthes R., McKinlay A.F., Bernhardt J.H., Vecchia P., Veyret B. (Eds.). – München, Märkl-Druck, 2003.
34. Iino M., Okuda Y. Osmolality dependence of erythrocyte sedimentation and aggregation in a strong magnetic field // *Bioelectromagnetics.* – 2001. – 22, №1. – P. 46–52.
35. Ikehata M., Koana T., Suzuki Y., Shimizu H., Nakagawa M. Mutagenicity and co-mutagenicity of static magnetic fields detected by bacterial mutation assay // *Mutat. Res.* – 1999. – 427. – P. 147–150.
36. Kittel C. Introduction to solid state physics. – New York: Wiley, 1996. – 689 p.
37. Kotani H., Kawaguchi H., Shimoaka T. Iwasaka M., Ueno S., Ozawa H., Nakamura K., Hoshi K. Strong static magnetic field stimulates bone formation to a definite orientation in vitro and in vivo // *J. Bone. Miner. Res.* – 2002. – 17, №10. – P. 1814–1821
38. Kovács-Bálint Z., Csathó A., László J.F., Juhasz P., Hernadi I. Exposure to an inhomogeneous static magnetic field increases thermal pain threshold in healthy human volunteers // *Bioelectromagnetics.* – 2011. – 32, №2. – P. 131–139.
39. Le Chapellier P., Matta B. Cellular perception and static magnetic fields active penetration depth for pain magnetotherapy // *PIERS Online.* – 2010. – 6, №3. – P. 287–292.
40. Lin S.L., Chang W.J., Chiu K.H., Hsieh S.C., Lee S.Y., Lin C.T., Chen C.C., Huang H.M. Mechanobiology of MG63 osteoblast-like cells adaptation to static magnetic forces // *Electromagn. Biol. Med.* – 2008. – 27, №1. – P. 55–64.
41. McCann J., Dietrich F., Rafferty C., Martin A. A critical review of the genotoxic potential of electric and magnetic fields // *Mutat. Res.* – 1993. – 297. – P. 61–95.
42. Minelli C., Lowe S. B., Stevens M.M. Engineering nanocomposite materials for cancer therapy // *Small.* – 2010. – 6. – P. 2336–2357.
43. Miyakoshi J. The review of cellular effects of a static magnetic field // *Sci. and Technol. Advan. Mat.* – 2006. – 7, № 4. – P. 305–307.
44. Miyamoto H., Yaaguchi H., Ikehara T. Kinouchi Y. Effects of electromagnetic fields on K^+ (Rb^+) uptake by HeLa cells. – In: *Biological effects of magnetic and electromagnetic fields* (ed. Ueno S.). New York: Plenum press, 1996. – P. 101–119.
45. Mohtat N., Cozens F.L., Hancock-Chen T., Scaiano J.C., McLean J., Kim J. Magnetic field effects on the

- behavior of radicals in protein and DNA environments // Photochem. Photobiol. – 1998. – **67**, №1. – P. 111–118.
46. Morris C.E., Skalak T.C. Chronic static magnetic field exposure alters microvessel enlargement resulting from surgical intervention // J. Appl. Physiol. – 2007. – 103. – P. 629–636.
 47. Nossol B., Buse G., Silny J. Influence of weak static and 50 Hz magnetic fields on the redox activity of cytochrome-C oxidase // Bioelectromagnetics. – 1993 – **14**, № 4. – P. 361–372.
 48. Nygren P., Larsson R. Overview of the clinical efficacy of investigational anticancer drugs // J. Int. Med. – 2003. – 53, №2. – P. 46–75.
 49. Okano H. Effects of static magnetic fields in biology: role of free radicals // Front Biosci. – 2008. – **13**. – P. 6106–6125.
 50. Okazaki M., Seiyama A., Kon K., Maeda N., Shiga T. Boycott effect with vertical cylinder for paramagnetic red blood cells under the inhomogenous magnetic field // J. Coll. Interface Sci. – 1991. – **146**, №2. – P. 590–593.
 51. Pacini S., Aterini S., Pacini P., Ruggerio C., Gulisano M., Ruggerio M. Influence of static magnetic field on the antiproliferative effects of vitamin D on human breast cancer cells // Oncol. Res. – 1999. – **11**, №6. – P.265–271.
 52. Pacini S., Vannelli G.B., Barni T., Ruggerio M., Sardi I., Pacini P., Gulisano M. Effect of 0.2 T static magnetic field on human neurons: remodeling and inhibition of signal transduction without genome instability // Neurosci. Lett. – 1999. – **267**, №3. – P.185–188.
 53. Papatheofanis F.J. Papatheofanis B.J. Short-term effect of exposure to intense magnetic fields on hematologic indices of bone metabolism // Invest. Radiol. – 1989. – **24**, №3. – P. 221–223.
 54. Park J.W. Liposome-based drug delivery in breast cancer treatment // Breast Cancer Res. – 2002. – 4. – P. 95–99.
 55. Polyak B., Friedman G. Magnetic targeting for site-specific drug delivery: applications and clinical potential // Exp. Opinion on Drug Delivery. – 2009. – **6**, №1. – P. 53–70.
 56. Raguz S, Yagüe E. Resistance to chemotherapy: new treatments and novel insights into an old problem // Br. J. Cancer – 2008. – **99**. – P. 387–391.
 57. Ritz T., Thalau P., Phillips J.B., Wiltshcko R., Wiltshcko W. Resonance effects indicate a radical-pair mechanism for avian magnetic compass // Nature. – 2004. – **429**. – P. 177–180.
 58. Rosen A.D. Mechanism of action of moderate-intensity static magnetic fields on biological systems // Cell Biochem. Biophys. – 2003. – **39**, №2. – P. 163–173.
 59. Rosen A.D. Studies on the Effect of Static Magnetic Fields on Biological Systems // PIERs Online. – 2010. – **6**, №2. – P. 133–136.
 60. Ruggiero M. Static magnetic fields, blood and genes. An intriguing relationship // Cancer Biol. & Therapy. – 2008. – **7**, №4. – P. 1–2.
 61. Saunders R. Effects of static magnetic fields relevant to human health // Progr. in Biophys. and Molec. Biol. – 2005. – **87**, №2–3. – P. 225–239.
 62. Sonnier H. Kolomytkin O., Marino A. Action potentials from human neuroblastoma cells in magnetic fields // Neurosci. Lett. – 2003. – **337**, №3. – P. 163–166.
 63. Suzuki Y., Ikehata M., Nakamura K., Nishioka M., Asanuma K., Koana T., Shimizu H. Induction of micronuclei in mice exposed to static magnetic fields // Mutagenesis. – 2001. – **16**, №6. – P. 499–501.
 64. Teodori L., Grabarek J., Smolewski P. Ghibelli L., Bergamaschi A., de Nicola M., Darzynkewicz Z. Exposure of cells to static magnetic field accelerates loss of integrity of plasma membrane during apoptosis // Cytometry. 2002. – **49**, № 3. – P. 113–118.
 65. Tofani S., Barone D., Cintonino M., de Santi M.M., Ferrara A., Orlassino R., Ossola P., Peroglio F., Rolfo K., Ronchetto F. Static and ELF magnetic fields induce tumor growth inhibition and apoptosis. – Bioelectromagnetics. – 2001. – **22**, №6. – P. 419–428.
 66. Torbet J., Ronziere M.-C. Magnetic alignment of collagen during self-assembly // Biochem. J. – 1984. – **219**. – P. 1057–1060.
 67. WHO, Environmental Health Criteria 232. Static Fields. – WHO, 2006. – 369 p.
 68. Xu C., Fan Z., Chao Y.-L., Du L., Zhang F.Q. Magnetic fields of 10mT and 120mT change cell shape and structure of F-actins of periodontal ligament cells // Bioelectrochemistry. – 2008. – **72**, №1. – P. 41–46.
 69. Yang J., Lee J., Kang J, Oh S.J., Ko H.-J., Son J.-H., Lee K., Suh J.S., Huh J.M. Smart Drug-Loaded Polymer Gold Nanoshells for Systemic and Localized Therapy of Human Epithelial Cancer // Advanc. Mater. – 2009. – **21**, № 43. – P. 4339–4342.
 70. Zhang Q.M., Tokiwa M., Doi T., Nakahara T., Chang P.W., Nakamura N., Hori M., Miyakoshi J., Yonei S. Strong static magnetic field and the induction of mutations through elevated production of reactive oxygen species in Escherichia coli soxR // Int. J. Radiat. Biol. – 2003. – **79**. – P.281–286.
 71. Zmyslony M., Palus J., Jajte J., Dziubaltowska E. Rajkowska E. DNA damage in rat lymphocytes treated in vitro with iron cations and exposed to 7 mT magnetic fields (static or 50 Hz) // Mutat. Res. – 2000. – **453**. – P. 89–96.