

**ВІДПОВІДЬ ІЗОЛЬОВАНИХ КЛІТИН БУКАЛЬНОГО ЕПІТЕЛІЮ  
ЛЮДИНИ НА СПІЛЬНУ ДІЮ ПРОТИПУХЛИННОГО АНТИБІОТИКА  
ДОКСОРУБІЦИНУ І МАГНІТНОГО ПОЛЯ**

**Д. Мірошник, Ю. Шкорбатов**

*Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна НДІ біології  
майдан Свободи, 4, Харків 61022, Україна  
e-mail: dmitr503@gmail.com*

У роботі досліджено комбінований вплив антибіотика доксорубіцину і магнітного поля на життєздатність ізольованих клітин букального епітелію двох донорів. Доксорубіцин є ефективним протипухлинним антибіотиком антрациклінового ряду, що застосовується для лікування широкого спектра онкологічних захворювань. Однак даний препарат має значну кількість побічних ефектів. Це суттєво знижує кількість випадків, коли можна застосовувати препарат. Уже тривалий час магнітні й електромагнітні поля використовують як лікувальний фактор у терапії онкологічних захворювань або самі по собі, або як допоміжний фактор. З метою підвищення ефективності хіміотерапії досліджується комбінований вплив доксорубіцину (як і інших протипухлинних антибіотиків) та електромагнітного випромінювання. Для проведення експериментів використано клітини букального епітелію двох донорів одного віку та статі. Показано, що доксорубіцин у концентрації 2 мкг/мл протягом 2 год призводить до підвищення проникності мембран клітин до бромистого етидію та індигокарміну й до гетерохроматинізації хроматину в ядрах клітин. Вплив магнітного поля 25 мТл протягом 30 і 60 хв призводить до підвищення проникності мембран і кількості гранул гетерохроматину в ядрах. Вплив постійного магнітного поля одночасно з доксорубіцином призводить до зменшення кількості гранул гетерохроматину в ядрах клітин одного з донорів порівняно з варіантом впливу тільки доксорубіцину, що свідчить про захисний ефект магнітного поля.

Можливий механізм захисної дії магнітного поля у наших експериментах полягає в тому, що стрес під впливом магнітного поля активізує захисні механізми клітини (в тому числі і перехід хроматину в гетерохроматинізований стан). У свою чергу, попередньо активовані, завдяки дії магнітного поля, механізми захисту клітини знижують токсичні ефекти, які викликає саме доксорубіцин.

*Ключові слова:* життєздатність клітин, хроматин, гетерохроматин, клітинна мембрана, проникність мембран

Доксорубіцин (скорочено Dox) – антибіотик антрациклінового ряду, виділений із культури *Streptomyces peuceticus* var. *caesius*. Гідрохлорид доксорубіцину є поширеним протипухлинним антибіотиком. Принцип дії заснований на пригніченні синтезу ДНК і РНК завдяки інтеркаляції у подвійній спіралі ДНК між парами азотистих основ [11] і провокування розщеплення ДНК внаслідок утворення вільних радикалів [1, 24]. Крім цього, протипухлинна дія доксорубіцину обумовлена зміною клітинних функцій у результаті зв'язування препарату з топоізомеразою II. Інгібування топоізомерази II може додатково викликати додаткову торсійну напругу в молекулі ДНК, що призведе до посилення обороту нуклеосом у зоні промоторів [25]. Доксорубіцин викликає апоптоз, впливаючи на білки родини p53, p21 WAF1 / CIP1 та Bcl-2 [2, 3]. Особливо важливу роль у індукції апоптозу вна-

слідок дії доксорубіцину відіграють два незалежних процеси: активація p53 та зростання  $H_2O_2$  у клітинах пухлини. Активація каспази-3 передує стимуляції транскрипційної активності p53 в ендотеліальних клітинах. ДОКС викликав ранню активацію p53 у пухлинних клітинах, після чого спостерігали активацію каспази-3 та фрагментацію ДНК [21].

Доксорубіцин застосовують для лікування широкого спектра онкологічних захворювань [5, 11]. Однак даний препарат має значну кількість побічних ефектів: негативний вплив на серцево-судинну систему та кров (кровотворення, гемостаз), органи шлунково-кишкового тракту і сечостатевої системи, на шкірні покриви. Також він викликає алергічні реакції, екстравазат, целюліт, некроз, апоптоз (якщо потрапляє у навколишні тканини), рідко - кон'юнктивіт, слезотечу), а також має протипоказання [5, 9, 13]. Даний аспект суттєво знижує ефективність лікування (ліки вводять до прояву побічних ефектів). Саме тому багато досліджень присвячено розробці методик, що дають змогу підвищити ефективність лікування доксорубіцином або зменшити негативний його вплив на організм.

Для зниження токсичного ефекту або для підвищення ефективності протиракової терапії застосовують введення додаткових речовин, наприклад, фенолів [8] і йоду [12], а також доставку препарату безпосередньо до пухлини завдяки ліпосомам [6] і наногелям [22].

Уже тривалий час магнітні й електромагнітні поля використовують як лікувальний фактор у терапії онкологічних захворювань або самі по собі, або як допоміжний фактор [1, 14]. З метою підвищення ефективності хіміотерапії досліджують комбінований вплив доксорубіцину (як і інших протипухлинних антибіотиків) і електромагнітного випромінювання [10]. Мета даної роботи – дослідити ефекти спільного впливу доксорубіцину та постійного магнітного поля на життєздатність клітин людини і виявити можливість зниження негативного впливу препарату.

#### Матеріали та методи

Для проведення експериментів використано клітини букального епітелію двох донорів: донор А (24 роки) і донор Б (23 роки). Клітини отримано шляхом відскрібання з внутрішнього боку щоки донора за допомогою тупого стерильного шпателью і поміщено у буферний розчин (3,03 мМ фосфатний буфер, рН 7,0 з додаванням 2,89 мМ  $CaCl_2$ ) [19]. Донори клітин були проінформовані про цілі експерименту й дали свою згоду на проведення експерименту і публікацію його результатів у неперсоніфікованій формі. Як джерело антибіотика використано медичний препарат «Доксорубіцин «Ебеве» (Австрія) з концентрацією доксорубіцину 2 мг/мл. До отриманих зразків букального епітелію (кількість клітин у всіх варіантах встановлено однакову ( $6000 \pm 300$  клітин)). Даний концентрат для внутрішньовенних інфузій як допоміжну речовину містить лише натрію хлорид. Розчин розбавляли у 100 разів буферним розчином, описаним вище, для отримання концентрації 20 мкг/мл. 100 мкг розчину додавали до 900 мкг розчину зі зразками клітин для отримання кінцевої концентрації 2 мкг/мл (концентрації антибіотика та концентрації клітин однакові для обох донорів). Ця концентрація близька до тої, що використовується у медичній практиці – 2,4 мг/кг маси тіла [5]. Тривалість контакту доксорубіцину і клітин букального епітелію – 2 год. Раніше було показано, що клітини дають відповідь на доксорубіцин саме за цей час. Наприклад, у клітинах РА-1 помітні зміни активності p53 та кількості вільних радикалів через 2 год впливу доксорубіцину [21]. Також у попередній роботі [17] встановлено, що така концентрація стабільно призводить до відхилень досліджуваних показників, але не виводить жоден із них на плато.

Постійне магнітне поле (МП) створював магніт (пермалой, 26 x 9 x 1,8 см) з магнітною індукцією 25 мТ. Суспензію клітин (10 мкл) помістили у пробірку Еппендорф (0,1 мл)

і розміщували на північному полюсі магніту. Час впливу доксорубіцину дорівнював 2 год у всіх варіантах експерименту. У випадках комбінованого впливу ДОКС і магнітного поля на рисунках вказано тривалість дії магнітного поля.

Оцінку життєздатності клітин проводили за допомогою комбінованого забарвлення барвниками Hoechst 33342 (10 мг/л) і бромистий етидій (5 мг/мл) [3]. Бромистий етидій забарвлює ДНК клітини, але не проникає крізь мембрану непошкодженої клітини за установлення в експерименті час. Таким чином, забарвлюються тільки ядра клітин з ушкодженою мембраною, що пропускає барвник бромід етидію всередину клітини. Hoechst 33342 є вітальним барвником. Під час зв'язування з ДНК у ядрі та цитоплазмі клітин він забарвлює їх у синій колір. За обраний для експерименту час барвник Hoechst 33342 забарвлює як ушкоджені, так і неушкоджені клітини та слугує для підрахунку загальної кількості клітин у полі зору. Для оцінки життєздатності оброблено по 1200 клітин у кожному експерименті (три повтори по 400 клітин). У кожному експерименті підраховували відношення кількості ядер клітин, забарвлених бромідом етидію в кольори від блідо-рожевого до червоного, до всіх зареєстрованих клітин.

Для безпосередньої оцінки зміни проникності мембран використано забарвлення 4 мМ розчином індигокарміну [19], приготованого на буферному розчині для зберігання клітин, описаному вище. Кінцева концентрація індигокарміну становила 2 мМ. Клітини з нормальною проникністю мембрани лишалися незабарвленими, клітини, мембрани яких були пошкоджені, забарвлювалися. Опрацьовано по 1200 клітин на кожен варіант експерименту (три повтори експерименту по 400 клітин). Підраховували кількість незабарвлених і забарвлених клітин після контакту зразка і барвника протягом 5 хв (проводили фотозйомку зразка протягом не більше 1 хв на зразок, щоб уникнути впливу різниці часу на кількість зафарбованих клітин).

Оцінку стану, в якому перебували клітини у результаті впливу доксорубіцину, проводили на підставі підрахунку кількості гранул гетерохроматину в ядрах клітин. Для візуалізації гранул гетерохроматину використали 2 % розчин барвника орсеїну в 45 % оцтової кислоті [16]. Усього оброблено по 300 клітин у будь-якому варіанті експерименту (три повторності по 100 клітин). Як відомо, формування гранул гетерохроматину (а саме факультативного гетерохроматину) є загальною реакцією клітини на стрес, фізіологічні чи екологічні чинники [15, 20].

Визначали стандартну похибку та достовірне відхилення між контрольним і дослідним варіантами. Останнє визначали за t-методом Стьюдента [23]. На рисунках ті дані дослідів, що відрізняються достовірно від контролю, відмічені зірочкою (\*)  $p < 0,05$ .

### Результати і їхнє обговорення

Експеримент із забарвлення Hoechst 33342 та бромистим етидієм виявив збільшення числа пошкоджених клітин за умов впливу магнітного поля 25 мТл протягом 30 хв і більше (рис. 1).

Практично не виявлено відмінностей від контролю у життєздатності клітин за методом забарвлення Hoechst 33342 та бромистим етидієм в умовах впливу саме доксорубіцину або ДОКС+ магнітне поле (рис. 2).

Забарвлення індигокарміном виявило збільшення проникності мембран клітин донора В під впливом магнітного поля з індукцією 25 мТл протягом 30 та 60 хв (рис. 3). При цьому кількість забарвлених клітин донора В трохи зростає зі збільшенням часу впливу магнітного поля.

За комбінованого впливу магнітного поля і доксорубіцину кількість забарвлених клітин донора А знижується у процесі впливу магнітного поля 30 і 60 хв порівняно із

впливом тільки доксорубіцину. Для клітин донора В модифікуючої дії магнітного поля на проникність мембран не виявлено (рис. 4).

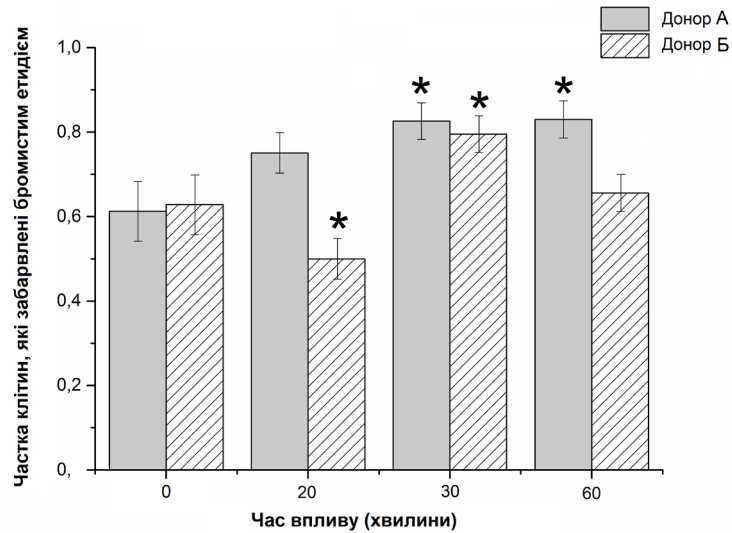


Рис. 1. Відношення кількості клітин, які забарвлюються бромистим етидієм, до загальної кількості клітин у двох донорів (А, Б) у контрольному варіанті та за умов впливу магнітного поля (25 мТ) із різним часом впливу. Зірочкою відмічено варіанти, у котрих виявлено достовірне відхилення ( $P < 0,05$ ) для кожного донора

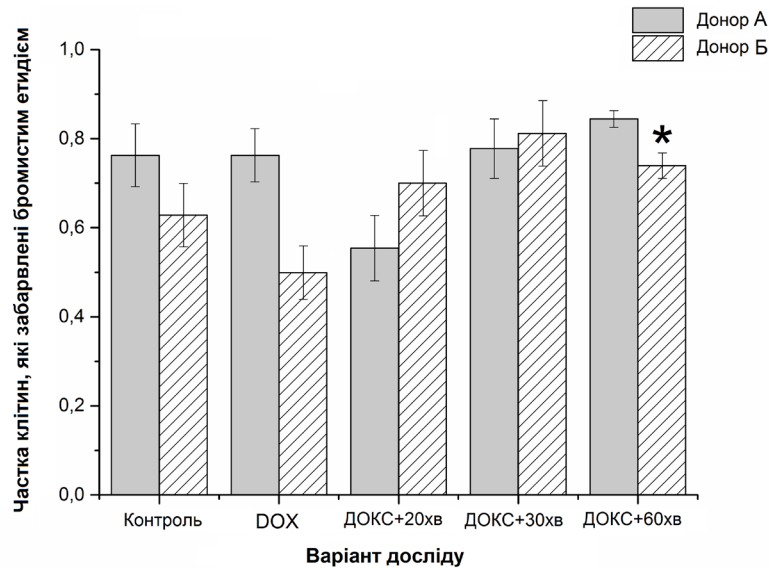


Рис. 2. Відношення кількості клітин, які забарвлюються бромистим етидієм, до загальної кількості клітин у двох донорів (А, Б) у контрольному варіанті та за комбінованого впливу магнітного поля (25 мТ час впливу 20, 30 та 60 хв) та доксорубіцину (2 мкг/мл). Зірочкою відмічено варіанти, у котрих виявлено достовірне відхилення ( $P < 0,05$ ) для кожного донора

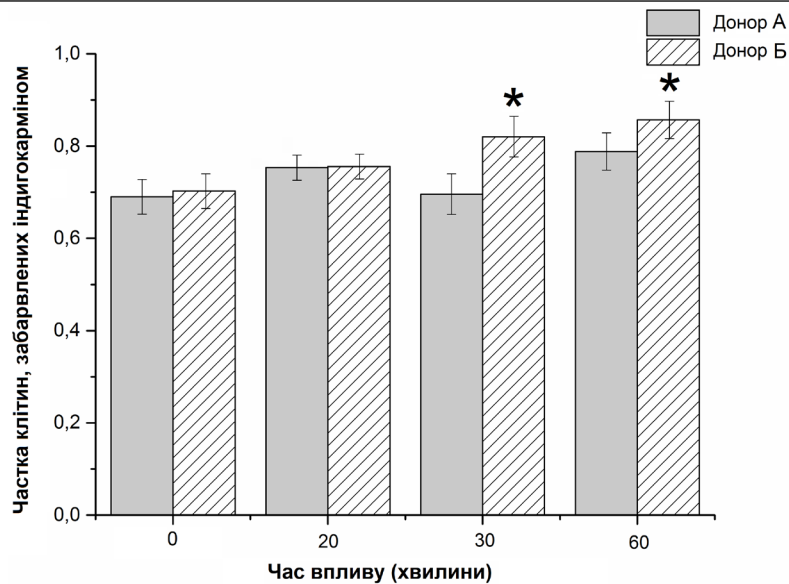


Рис. 3. Відношення кількості клітин, які забарвлюються індигокарміном, до загальної кількості клітин у двох донорів (А, Б) у контрольному варіанті та за умов впливу магнітного поля (25 мТ) із різним часом впливу. Зірочкою відмічено варіанти, у котрих виявлено достовірне відхилення ( $P < 0,05$ ) для кожного донора

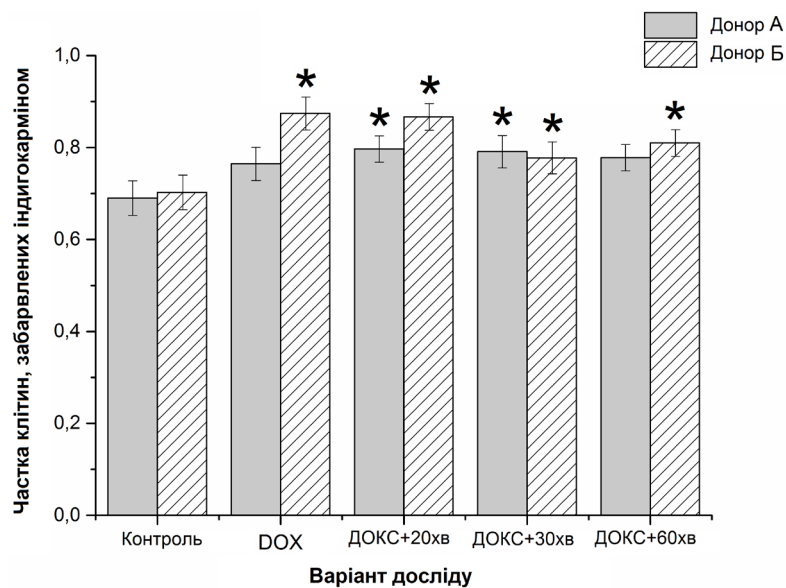


Рис. 4. Відношення кількості клітин, які забарвлюються індигокарміном, до загальної кількості клітин у двох донорів (А, Б) у контрольному варіанті та за комбінованого впливу магнітного поля (25 мТ час впливу 20, 30 та 60 хв) і доксорубіцину (2 мкг/мл). Зірочкою відмічено варіанти, у котрих виявлено достовірне відхилення ( $P < 0,05$ ) для кожного донора

Виявлено збільшення кількості гранул гетерохроматину за впливу постійного магнітного поля з індукцією 25 мТл протягом 30 і 60 хв (рис. 5).

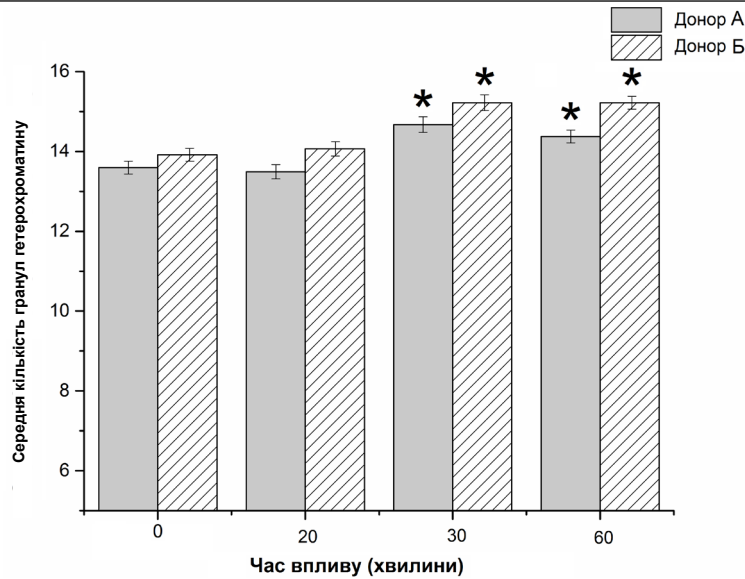


Рис. 5. Кількість гранул гетерохроматину в ядрах клітин букального епітелію двох донорів (А, Б) у контрольному варіанті та за умов впливу магнітного поля (25 мТ) із різним часом впливу. Зірочкою відмічено варіанти, у котрих виявлено достовірне відхилення ( $P < 0,05$ ) для кожного донора

За комбінованого впливу магнітного поля протягом 20 хв і більше та доксорубіцину кількість гранул гетерохроматину підвищена щодо контролю, але знижується щодо варіанта ДОКС під час впливу магнітного поля протягом 30 та 60 хв (рис. 6).

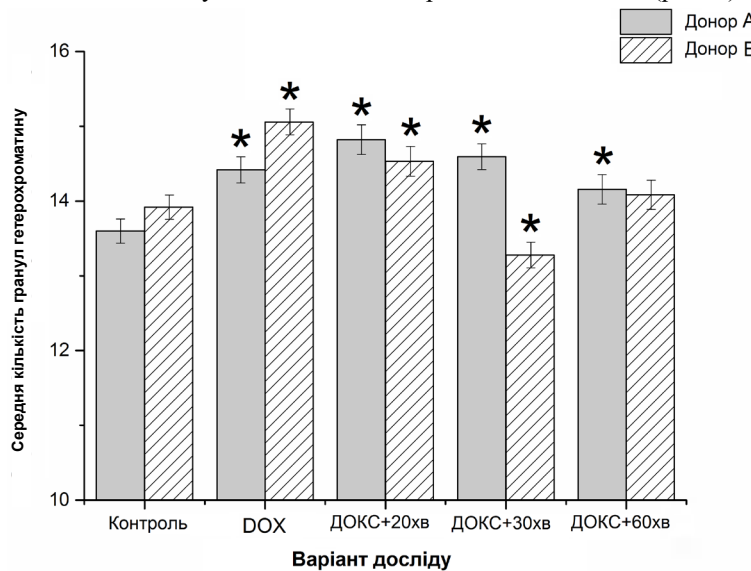


Рис. 6. Залежність кількості гранул гетерохроматину в ядрах клітин донора А і донора Б у контрольному варіанті та за комбінованого впливу магнітного поля (25 мТ час впливу 20, 30 та 60 хв) і доксорубіцину (2 мкг/мл). Зірочкою відмічено варіанти, у котрих виявлено достовірне відхилення ( $P < 0,05$ ) для кожного донора

Таким чином, можна стверджувати, що постійне магнітне поле з індукцією 25 мТл впливає на життєздатність клітин за тривалості впливу від 30 хв і більше. Можна бачити, що магнітне поле саме по собі призводить до зниження життєздатності клітин і викликає підвищення проникності мембран донора В (рис. 1, 3). За умов комбінованого впливу доксорубіцину і магнітного поля на клітини букального епітелію одного з донорів (донор А) магнітне поле знижує ефект підвищення проникності клітинних мембран, який спричинив доксорубіцин. Дані про підвищення проникності клітинних мембран під впливом магнітного поля добре узгоджуються з нашими попередніми результатами, які свідчать про підвищення проникності клітинних мембран до вітальних барвників за умов дії магнітного поля [18].

Магнітне поле викликає збільшення числа гранул гетерохроматину в ході експерименту із впливу на клітини тільки магнітного поля (рис. 5). Це узгоджується з попередніми даними [18] та свідчить про стресову реакцію клітин.

Доксорубіцин викликає значне підвищення кількості гранул гетерохроматину в ядрі, тобто процес гетерохроматинізації. Унаслідок комбінованої дії доксорубіцину і магнітного поля в клітинах донора В помітно знижується ступінь гетерохроматинізації, яка була спричинена дією доксорубіцину (рис. 6). Наші дані узгоджуються з даними роботи [7], у якій на клітинах HL-60 спостерігали значне зниження життєздатності, посилення апоптозу, зниження потенціалу мітохондріальної мембрани (ПММ), підвищення вмісту  $\text{Ca}^{2+}$  та зниження активності  $\text{Ca}^{2+}$ - $\text{Mg}^{2+}$ -АТФазе під впливом доксорубіцину. У клітинах під впливом опромінення мікрохвилями показано посилення проліферації клітин, зменшення апоптозу, збільшення ПММ, зниження  $\text{Ca}^{2+}$  та підвищення активності  $\text{Ca}^{2+}$ - $\text{Mg}^{2+}$ -АТФазе. Таким чином, вплив мікрохвиль на клітини безпосередньо перед впливом доксорубіцину захищає клітини HL-60 від токсичних ефектів подальшого впливу доксорубіцину [7].

Можливий механізм захисної дії магнітного поля у наших експериментах полягає в тому, що стрес під впливом магнітного поля активізує захисні механізми клітини (в тому числі й перехід хроматину в гетерохроматинізований стан). У свою чергу, попередньо активовані завдяки дії магнітного поля механізми захисту клітини знижують токсичні ефекти, які викликає саме доксорубіцин. Саме такою є основа явища гормезису, який у найбільш загальному вигляді характеризується двофазною реакцією на дозу пошкоджувального фактора, а саме, стимуляцією низькою дозою та інгібуванням високою дозою. Ефект гормезису пояснює складні нелінійні закономірності за дії іонізуючої радіації та токсичних речовин [4].

Вплив доксорубіцину в концентрації 2 мкг/мл протягом 2 год призводить до підвищення проникності мембран клітин букального епітелію людини і до гетерохроматинізації хроматину в ядрах клітин.

Вплив магнітного поля 25 мТл протягом 30 і 60 хв призводить до збільшення проникності мембран клітин до бромистого етидію та до індигокарміну і до підвищення кількості гранул гетерохроматину в ядрах.

Вплив постійного магнітного поля одночасно з доксорубіцином призводить до зменшення кількості гранул гетерохроматину в ядрах клітин одного з донорів порівняно з варіантом впливу тільки доксорубіцину, що свідчить про захисний ефект магнітного поля.

#### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Улащик В. С. Магнитотерапия: теоретические основы и практическое применение / под общ. ред. В.С. Улащика. Минск: Беларуская навука, 2015. 379 с.

2. *Bilim V. N., Tomita Y., Kawasaki T.* et al. Adriamycin (ADM) induced apoptosis in Transitional Cell Cancer (TCC) cell lines accompanied by p21 WAF1/CIP1 induction // *Apoptosis*. 1997. Vol. 2. P. 207–213.
3. *Boltz R. D., Fischer P. A., Wicker L. S., Peterson L. B.* Single. UV excitation of Hoechst 33342 and ethidium bromide for simultaneous cell cycle analysis and viability determinations on in vitro cultures of murine B lymphocytes // *Cytometry: The Journal of the International Society for Analytical Cytology*. 1994. Vol. 15. N 1. P. 28–34.
4. *Calabrese E. J., Dhawan G., Kapoor R.* et al. What is hormesis and its relevance to healthy aging and longevity? // *Biogerontology*. 2015. Vol. 16. N 6. P. 693–707.
5. DBLTM doxorubicin hydrochloride – Medsafe // Auckland, New Zealand. 14 January 2019. Available from: [https://www.google.com.ua/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=5&ved=0ahUKEwinrLbnh\\_3MAhUkEpoKHaLYCbKQFghAMAQ&url=http%3A%2F%2Fwww.medsafe.govt.nz%2Fprofs%2Fdatasheet%2Fd%2FDoxorubicinhydrochlorideinj.mp.pdf&usq=AFQjCNETZvTfYZOJydGaUM3VC7KbVNMotA&bvm=bv.123325700,d.bGs&cad=rja](https://www.google.com.ua/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=5&ved=0ahUKEwinrLbnh_3MAhUkEpoKHaLYCbKQFghAMAQ&url=http%3A%2F%2Fwww.medsafe.govt.nz%2Fprofs%2Fdatasheet%2Fd%2FDoxorubicinhydrochlorideinj.mp.pdf&usq=AFQjCNETZvTfYZOJydGaUM3VC7KbVNMotA&bvm=bv.123325700,d.bGs&cad=rja)
6. *Gabizon A., Shmeeda H., Barenholz Y.* et al. Pharmacokinetics of Pegylated Liposomal Doxorubicin // *Clinical Pharmacokinetics*. 2003. Vol. 42. P. 419. <https://doi.org/10.2165/00003088-200342050-00002>.
7. *Jin Z., Zong C., Jiang B.* et al. The effect of combined exposure of 900 MHz radiofrequency fields and doxorubicin in HL-60 cells // *PLoS One*. 2012. T. 7. N 9. P. 46102.
8. *Lewandowska U., Gorlach S., Owczarek K.* et al. Synergistic interactions between anticancer chemotherapeutics and phenolic compounds and anticancer synergy between polyphenols. *Advances in Hygiene & Experimental Medicine // Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej*. 2014. Vol. 68. P. 528–540.
9. *McGowan J. V., Chung R., Maulik A.* et al. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity // *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2017. Vol. 31. N 1. P. 63–75.
10. *Meijer D. K., Geesink J. H.* Favorable and Unfavorable EMF Frequency Patterns in Cancer: Perspectives for Improved. Therapy and Prevention // *J. Cancer. Therapy*. 2018. Vol. 9. P. 188–230.
11. *Minotti G., Menna P., Salvatorelli E.* et al. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity // *Pharmacol. Rev*. 2004. Vol. 56. N 2. P. 185–229.
12. *Moreno-Vega A., Vega-Riveroll L., Ayala T.* Adjuvant Effect of Molecular Iodine in Conventional Chemotherapy for Breast Cancer // *Randomized Pilot Study*. 2019. *Nutrients*. Vol. 11. N 7. P. 1623.
13. *Pugazhendhi A., Edison, T.N. J.I., Velmurugan B. K.* et al. Toxicity of Doxorubicin (Dox) to different experimental organ systems // *Life Sciences*. 2018. Vol. 200. P. 26–30.
14. *Sengupta S., Balla V. K.* A review on the use of magnetic fields and ultrasound for non-invasive cancer treatment // *J. Adv. Res*. 2018. Vol. 14. P. 97–111.
15. *Shckorbatov Y.* The state of chromatin as an integrative indicator of cell stress // *New Developments in Chromatin Research*. Editors: Neil M. Simpson and Valerie J. Stewart. Nova Science Publishers, Inc. New York. 2012. P. 123–144.
16. *Shckorbatov Y. G.* He-Ne laser light induced changes in the state of the chromatin in human cells // *Naturwissenschaften*. 1999. Vol. 86. N 9. P. 450–453.
17. *Shckorbatov Y. G., Miroshnik D. B., Kovalenko I. F.* Answer to Doxorubicin in Exfoliated Human Buccal Epithelium Cells: Comparison of Three Methods of Cell Staining and Calcium Assessment // *Current Drug Discovery Technologies*. 2018. Vol. 15(2). P. 142–148.



18. *Shckorbatov Y. G., Pasiuga V. N., Kolchigin N. N.* et al. Cell nucleus and membrane recovery after exposure to microwaves // *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Section B.* 2011. Vol. 65. N 1/2 (672/673). P. 13–20.
19. *Shckorbatov Y. G., Shakhbazov V. G., Bogoslavsky A. M., Rudenko A. O.* On age-related changes of cell membrane permeability in human buccal epithelium cells // *Mech. Ageing Develop.* 1995. Vol. 83. P. 87–90.
20. *Vanrobays E., Thomas M., Tatout C.* Heterochromatin positioning and nuclear architecture // *Annu. Plant Rev.* 2013. Vol. 46. P. 157–190.
21. *Wang S., Konorev E. A., Kotamraju S.* et al. Doxorubicin induces apoptosis in normal and tumor cells via distinctly different mechanisms intermediacy of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and p53-dependent pathways // *J. Biol. Chem.* 2004. Vol. 279(24). P. 25535–25543.
22. *Wu H., Jin H., Wang C.* et al. Synergistic cisplatin/doxorubicin combination chemotherapy for multidrug-resistant cancer via polymeric nanogels targeting delivery // *ACS applied materials & interfaces.* 2017. Vol. 9. N 11. P. 9426–9436.
23. *Winter de J. C. F.* Using the Student's t-test with extremely small sample sizes // *Practical Assessment, Research, and Evaluation.* 2013. Vol. 18.
24. *Yang F., Kemp C. J., Henikoff S.* Anthracyclines induce double-strand DNA breaks at active gene promoters // *Mutat Reserch.* 2015 March 1. Vol. 773. P. 9–15. doi:10.1016/j.mrfmmm.2015.01.007.
25. *Yang F., Teves S. S., Kemp C. J.* Doxorubicin, DNA torsion, and chromatin dynamics. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)* // *Reviews on Cancer.* Vol. 1845. 2014. Vol. 1. P. 84–89.

*Стаття надійшла до редакції 22.10.19*

*доопрацьована 02.10.20*

*прийнята до друку 29.12.20*

## RESPONSE OF ISOLATED BUCCAL EPITHELIUM CELLS ON THE COMBINED ACTION OF ANTI-TUMOR ANTIBIOTIC DOXORUBICIN AND MAGNETIC FIELD

**D. Miroshnik, Y. Shckorbatov**

*VN Karazin Kharkiv National University, Research Institute of Biology  
4, Svobody Sq., Kharkiv 61022, Ukraine  
e-mail: dmitr503@gmail.com*

The combined effect of doxorubicin and magnetic field on the viability of isolated buccal epithelial cells two donors was investigated.

Doxorubicin is an effective antitumor antibiotic, but this drug has a large amount of side effects. This significantly reduces the number of cases when you can change the drug. To reduce the toxic effect or to increase the effectiveness of anticancer therapy, the introduction of additional substances is used. For a long time, magnetic and electromagnetic fields have been used as a therapeutic factor by three therapies for cancer alone, or as an adjunct.

Doxorubicin at a concentration of 2 µg/ml for 2 hours has been shown to increase of cell membrane permeability and heterochromatin granule quantity in cell nuclei. Exposure of cells to 25 mT magnetic field for 30 and 60 minutes results in decrease in cell viability and increase in cell membrane permeability and the number of heterochromatin granules

---

in nuclei. Combined exposure to static magnetic field and doxorubicin results in decrease of the number of heterochromatin granules in the nuclei of cells from one of the donors, as compared to the variant of exposure only to doxorubicin, which indicates the protective effect of the magnetic field.

A possible mechanism of the protective action of the magnetic field in our experiments is that the stress under the influence of the magnetic field activates the protective mechanisms of the cell (including the transition of chromatin to a heterochromatinized state). That way, been pre-activated due to the action of the magnetic field, the defense mechanisms of the cell reduce the toxic effects caused by doxorubicin.

*Keywords:* cell viability, chromatin, heterochromatin, cell membrane, permeability