

УДК 577.322: 537.632.5

ВЛИЯНИЕ ПЕРЕМЕННОГО МАГНИТНОГО ПОЛЯ НА СВЯЗЫВАНИЕ ТАМОКСИФЕНА С СЫВОРОТОЧНЫМ АЛЬБУМИНОМ

Емельянова Н.С., Калиновский П.С., Мартынюк В.С., Цейслер Ю.В.

Введение

В последнее время из-за широкого применения источников электромагнитных излучений в среде деятельности человека и необходимости строгой гигиенической регламентации все более часто обращаются к проблеме воздействия электромагнитного излучения на живой организм [1]. Установлена высокая чувствительность живых организмов к действию слабых переменных магнитных полей крайне низких частот. В литературных источниках отмечены случаи, когда при онкологических патологиях лекарственные препараты под влиянием ЭМП не оказывали лечебного эффекта [2]. Согласно некоторым авторам такой эффект ЭМП опосредован его действием на альбумин, как на основной переносчик большинства лекарственных препаратов, попадающих в кровяное русло [3, 4].

В связи с вышеизложенным целью настоящего исследования было изучение влияния переменных магнитных полей (ПемП) на взаимодействие сывoroточного альбумина с тамоксифеном.

Материалы и методы

В ходе данной работы использовался флуоресцентный метод, который позволял проводить оценку динамики взаимодействия лиганда с сывoroточным альбумином [4].

В качестве лиганда использовался тамоксифен (1-[4-[2-(диметиламино)-этокси]-фенил]-транс-1,2дифенил-1бутен). Тамоксифен - антиэстроген, который относится к противоопухолевым гормональным препаратам.

Проводили две серии опытов: в первом случае готовили растворы с переменной концентрацией тамоксифена ($0,05 \cdot 10^{-3}$ - $2 \cdot 10^{-3}$ м/л) и постоянной концентрацией альбумина ($1,75 \cdot 10^{-5}$ м/л) и во втором случае - с переменной концентрацией альбумина ($0,05 \cdot 10^{-3}$ - $2 \cdot 10^{-3}$ м/л) и постоянной концентрацией тамоксифена ($3 \cdot 10^{-3}$ м/л).

Растворы брали в равном объёмном соотношении – по 2 мл – и смешивали

в стеклянных бюксах, которые были разделены на контрольную и опытную (подвергавшуюся воздействию ЭМП) серии. Связывание тамоксифена оценивали по интенсивности светового потока при помощи флуоресцентного анализатора "Зонд-31" каждые 2 часа.

Воздействие магнитным полем осуществляли следующим образом: опытные пробы помещались в ПемП частотой 8 Гц и индукцией 25 мТ, которые создавали с помощью колец Гельмгольца. Источником тока служил генератор переменного тока Г6-28. Вектор индукции создаваемого магнитного поля колебался в направлении, параллельном вектору геомагнитного поля. Контроль параметров ПемП осуществляли при помощи микротесламетра Г-79. Экспериментальные образцы помещали в систему колец Гельмгольца, на которые в течение эксперимента подавали переменный ток.

Для оценки достоверности различий между контрольными и опытными образцами использовали t-критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

На рисунке 1. представлена концентрационная зависимость интенсивности потока флуоресценции водного раствора тамоксифена и его комплекса с альбумином.

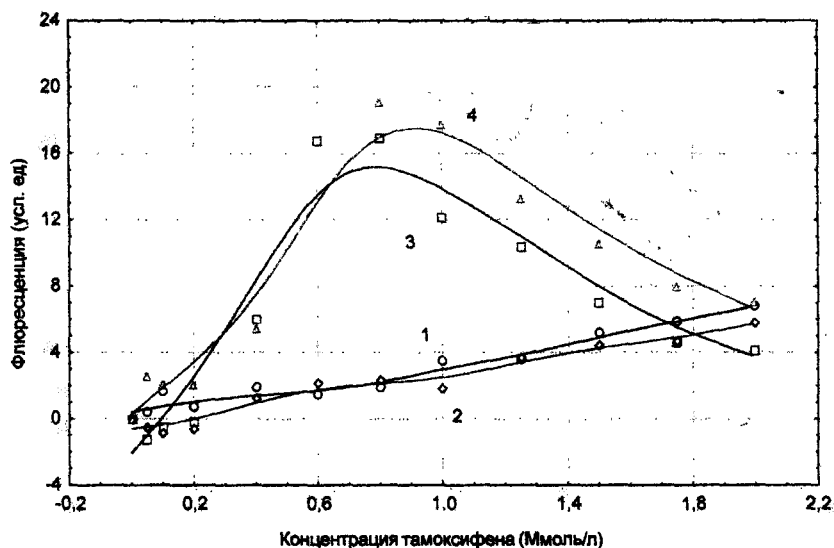


Рис.1. Зависимость флуоресценции тамоксифена от его концентрации в воде (1 и 2) и в комплексе с альбумином (3 и 4).

Примечание: 1 и 3 – кривые соответствуют контрольным пробам, 2 и 4 – воздействие магнитного поля.

Зависимость между концентрацией тамоксифена в воде и интенсивности его флуоресценции близка к линейной как в контрольной, так и в опытной пробах. При этом, наложение поля не приводит к заметным изменениям флуоресценции (рис. 1).

В то же время для комплекса “альбумин - тамоксифен” эта зависимость носит ярко выраженный нелинейный характер. Так, в области концентраций тамоксифена $0,6 - 0,8 \cdot 10^{-3}$ м/л, что составляет 35 – 45 молекул тамоксифена на молекулу альбумина, наблюдается чёткий максимум, после чего интенсивность флуоресценции резко уменьшается. Под действием магнитного поля система демонстрирует тенденцию к увеличению интенсивности флуоресценции, в области больших концентраций. Таким образом, можно говорить не столько о влиянии поля на общий уровень флуоресценции, сколько о том, что его воздействие приводит к сдвигу флуоресцентного максимума в область более высоких концентраций тамоксифена.

Установленная нелинейность зависимости интенсивности флуоресценции от концентрации тамоксифена в растворе альбумина может иметь несколько объяснений. Согласно одному из них, падение интенсивности флуоресценции вызвано тем, что дополнительные количества тамоксифена связываются не во внутренних неполярных областях молекулы альбумина, где тушение флуоресценции водой не имеет места, а на поверхности. Таким образом, они не только не увеличивают общий светопоток по сравнению с водным раствором, но также “экранируют” молекулы тамоксифена, связанные во внутренних полостях.

Согласно другому объяснению связывание тамоксифена с альбумином в соотношении более 35 – 45 молекул тамоксифена на молекулу альбумина вызывает конформационные изменения в молекуле белка. В результате этого вода получает доступ к молекулам тамоксифена, находящимся в гидрофобных полостях, вследствие тушащего действия воды интенсивность флуоресценции падает вплоть до исчезновения различий с водным раствором чистого тамоксифена.

Эффект магнитного поля в этом случае может быть объяснен тем, что его воздействие стабилизирует конформацию белковой молекулы, что позволяет белку сохранять свою нативную конформацию при больших концентрациях лиганда.

Выводы

1. Воздействие ПемП не оказывает достоверного влияния на флуоресценцию водных растворов тамоксифена.
2. Зависимость интенсивности флуоресценции от концентрации тамоксифена в системе “белок-тамоксифен” носит нелинейный характер с

максимумом, соответствующим связыванию 35-40 молекул тамоксифена на молекулу альбумина.

3. Воздействие магнитного поля приводит к сдвигу максимума флуоресценции в область более высоких концентраций тамоксифена, что позволяет предполагать увеличение сорбционной способности альбумина.

Список литературы

1. Пресман А.С. Электромагнитные поля и живая природа. – М.: Наука, –1968. – 288 с.
2. Liburdy R.P., Kanitz H., Harland J., Afzal J., Savage R. Differential protein expression in MCF-7 cells treated with tamoxifen and environmental magnetic fields: protein biomarkers / Abstract Book of Twenty-first Annual Meeting of BEMS, June 20-24, Long Beach, California, USA, –1999. – P. 19.
3. Коньшев В.А. Связывание и транспорт веществ альбумином сыворотки крови // Вопросы мед.химии. – 1973. – Т. 19. – вып. 4. – С.339–350.
4. Соркина Д.А. Структурные аспекты транспортной функции сывороточного альбумина // Вопросы мед.химии. – 1988. – Т.34. – вып. 2. – С.8–16.

Поступила в редакцию 05.04.2003 г.