

ВЛИЯНИЕ ИНТЕНСИВНОСТИ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ В БИОСФЕРЕ

Приводятся результаты анализа синергического взаимодействия различных факторов окружающей среды от их интенсивности. Для количественной оценки синергических эффектов используется математическая модель, позволяющая предсказывать максимальный синергический эффект и зависимость синергизма от интенсивности действующих агентов. Математическая модель синергизма применена для описания синергического взаимодействия различных химических препаратов, применяемых в комбинации с ионизирующим излучением или гипертермией. Обсуждается принципиальная значимость синергического взаимодействия вредных факторов окружающей среды, реально встречающихся в биосфере.

Ключевые слова: синергизм, биосфера, окружающая среда, математическая модель, восстановление, химические поллютанты, ионизирующее излучение, гипертермия.

Наводяться результати аналізу залежності синергичної взаємодії різних факторів навколишнього середовища від їх інтенсивності. Для кількісної оцінки синергичних ефектів використовується математична модель, що дозволяє прогнозувати максимальний синергичний ефект і залежність синергізму від інтенсивності діючих агентів. Математична модель застосована для опису синергичної взаємодії різних хімічних препаратів у комбінації з іонізуючим випромінюванням або гіпертермією. Обговорюється принципова важливість синергичної взаємодії шкідливих факторів навколишнього середовища, що реально зустрічаються в біосфері.

Ключові слова: синергізм, біосфера, навколишнє середовище, математична модель, відновлення, хімічні поллютанти, іонізуюче випромінювання, гіпертермія.

The results of the analysis of the synergistic interaction of various environmental factors on their intensity are presented. To quantify the synergistic effects, a mathematical model allowing to predict the maximum synergistic effect and the dependence of the synergy on the intensity of agents is used. The mathematical model of the synergy is used to describe the synergistic interaction of various chemical products used in combination with ionizing radiation or hyperthermia. The principal significance of the synergistic interaction of environmental hazards, actually occurring in the biosphere, are discussed.

Key words: synergy, biosphere, environmental, mathematical model, recovery, chemical pollution, ionizing radiation, hyperthermia.

Хорошо изучены закономерности синергического взаимодействия ионизирующего излучения и гипертермии [1-3]. Было показано, что синергическое взаимодействие этих агентов проявляется лишь в определенном температурном диапазоне, внутри которого имеется оптимальная температура, при которой проявляется наиболее эффективное синергическое взаимодействие. Была предложена математическая модель, хорошо описывающая эти результаты [4-6]. Для демонстрации экологической значимости синергического взаимодействия ионизирующего излучения с другими факторами окружающей среды опубликованы обширные данные, демонстрирующие интересную закономерность – чем меньше интенсивность

одного из используемых агентов, тем при меньшей интенсивности второго агента регистрируется максимальное синергическое взаимодействие [4; 5]. Эта закономерность иллюстрируется зависимостями коэффициента синергического усиления от интенсивности различных физических агентов, используемых при одновременном действии с гипертермией (рис. 1). На рис. 1А приведена зависимость коэффициентов синергического усиления от мощности дозы ионизирующего излучения и температуры, при которой происходило облучение. Видно, что для любой из используемых мощностей доз коэффициент синергического усиления возрастает, достигает максимума, а затем уменьшается.

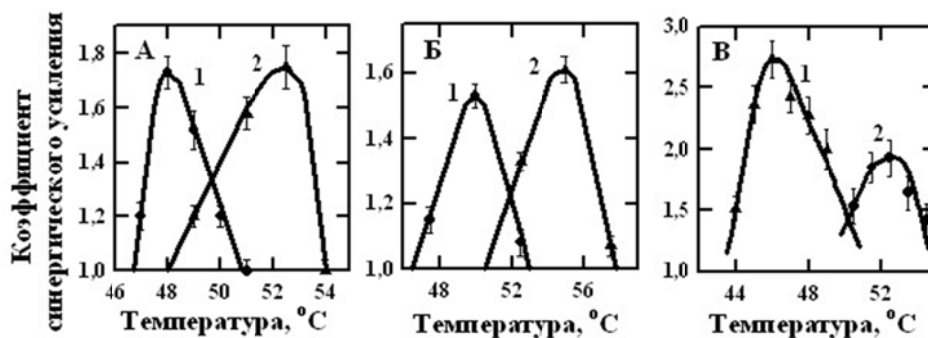


Рис. 1. Зависимость коэффициента синергического усиления от температуры и интенсивности воздействия физических факторов для инактивации диплоидных дрожжевых клеток *Saccharomyces cerevisiae* (штамм XS800). Тепло было применено одновременно с: А – 25МэВ электронов излучения на 5 (кривая 1) и 25 Гр/мин (кривая 2); Б – 254 нм ультрафиолетового излучения с 0,15 (кривая 1) и 1,5 Вт/м² (кривая 2); В – 20кГц ультразвука с 0,05 (кривая 1) и 0,2 Вт/м² (кривая 2).

Вся эта куполообразная зависимость смещается в область более низких температур при уменьшении мощности дозы. Точно такая же закономерность наблюдается при одновременном воздействии гипертермии с 254 нм ультрафиолетовым светом (рис.1Б) или 44 кГц ультразвуком (рис. 1В). Совокупность этих данных указывает, что чем меньше интенсивность одного из используемых факторов, тем при меньшей интенсивности другого агента должно наблюдаться максимальное синергическое взаимодействие. Следовательно, малые интенсивности различных физических факторов окружающей среды, реально встречающиеся в биосфере, могут синергически взаимодействовать с температурой окружающей среды и даже с температурой тела гомойотермных животных, усиливая их вредное действие.

До настоящего времени опубликованные экспериментальные результаты по применению химических агентов и гипертермии не были детально проанализированы с позиции значимости интенсивности этих агентов на проявление их синергического взаимодействия. При инактивирующем действии химических препаратов за дозу условно можно принимать продолжительность действия препарата, а его концентрация может характеризовать интенсивность его воздействия. Мы проанализировали экспериментальные данные, полученные другими авторами после одновременного действия цитостатиков и гипертермии на клетки китайского хомячка [7; 8].

В работе [8] представлен обширный набор экспериментальных данных, отражающих процессы гибели клеток при действии цисплатина (при концентрациях 3, 6 и 12 мкМ), гипертермии и одновременном применении этих агентов. Используя эти данные, мы провели количественный анализ действия цисплатина и повышенной температуры с точки зрения их синергического взаимодействия. Следует отметить, что сами авторы [8] такую оценку не проводили. Мы рассчитали значения коэффициента синергического усиления при взаимодействии цисплатина и гипертермии, а также зависимость этого коэффициента от температуры. На рис. 2А, Б приведены такие зависимости для концентраций цисплатина 3 и 6 мкМ. Видно, что с возрастанием температуры степень синергического взаимодействия увеличивается до максимального значения и затем уменьшается, причем синергическое взаимодействие анализируемых факторов происходит в диапазоне температур, характерных для каждой концентрации цисплатина, достигая максимальной величины при определенной для каждой концентрации температуре. На рис. 2В приведена аналогичная зависимость для концентрации цисплатина 12 мкМ. Диапазон действующих температур, проанализированные авторами [8], при этой концентрации был недостаточен, чтобы выявить максимальный синергический эффект.

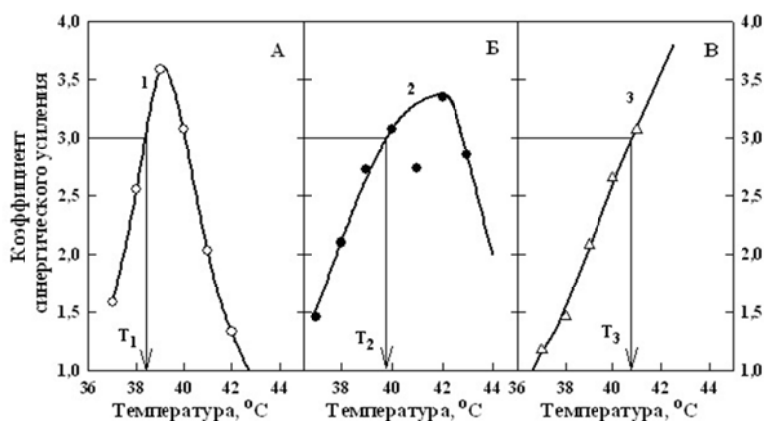


Рис. 2. Зависимость коэффициента синергического усиления от концентрации цисплатина (А – 3 мкМ, Б – 6 мкМ, В – 12 мкМ) и температуры, при которой происходило воздействие на клетки китайского хомячка СНО

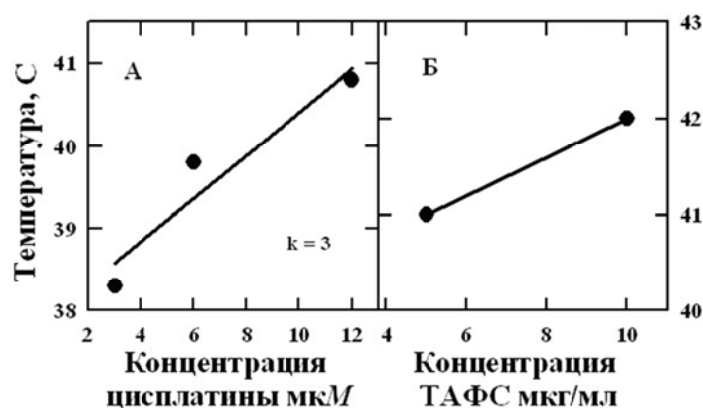


Рис. 3. Взаимосвязь концентрации цисплатина и температуры, одновременное действие которых обеспечивает одинаковый синергический эффект с коэффициентом синергического усиления ($k = 3$) (А) и взаимосвязь концентрации ТАФС и температуры, одновременное действие которых обеспечивает максимальное синергическое взаимодействие факторов (Б)

Аналогичные результаты были получены при анализе экспериментальных данных, опубликованные в работе [7], для клеток китайского хомячка (штамм V), подвергавшихся одновременному действию другого цитостатика – три (1-азиридинил) фосфинсульфида (ТАФС) и гипертермии. Наибольший синергический эффект при взаимодействии ТАФС в концентрации 5 мкг/мл с гипертермией наблюдался при 41°C, в то время как для концентрации 10 мкг/мл максимум синергического взаимодействия зафиксирован при 42°C. Диапазон температур, в котором наблюдается синергическое взаимодействие гипертермии с цитостатиком, несколько смещается в область более низких температур при уменьшении концентрации ТАФС с 10 до 5 мкг/мл, что и следовало ожидать при обсуждаемой математической модели синергизма – с

уменьшением концентрации ТАФС необходимо понижать температуру для сохранения максимального синергического эффекта. Результаты наших расчетов по зависимости коэффициента синергического усиления от действующей температуры представлены на рис. 4А (5 мкг/мл) и рис. 4Б (10 мкг/мл). На рис. 3Б показана взаимосвязь между концентрацией ТАФС и действующей температурой, обеспечивающей максимальный синергический эффект. Из экспериментальных значений коэффициента синергического усиления, полученных при комбинированном действии ТАФС (5 мкг/мл) и гипертермии, определяли параметры, необходимые для количественного описания зависимости коэффициента синергического усиления от отношения повреждений, индуцированных гипертермией и химическим препаратом.

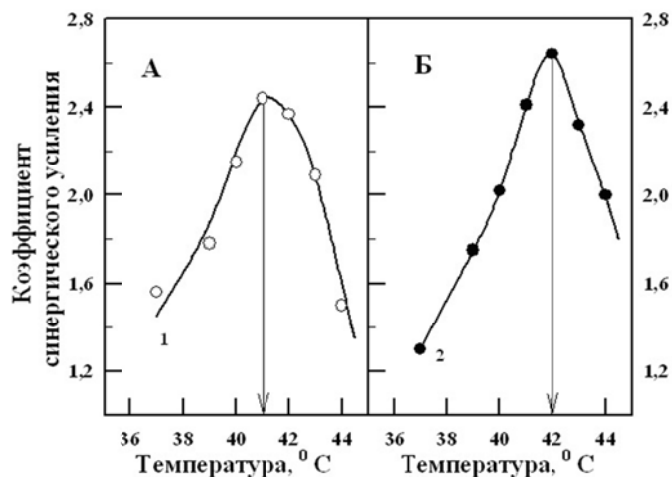


Рис. 4. Зависимость коэффициента синергического усиления от температуры, при которой происходило воздействие ТАФС на клетки китайского хомячка (линия V): (А – 5 мкг/мл, Б – 10 мкг/мл)

Ранее была предложена математическая модель [4-6], основанная на предположении, что механизм синергизма обусловлен взаимодействием некоторых неэффективных субповреждений. Предполагается, что на каждое эффективное повреждение от химического фактора и гипертермии (их суммарные числа равны N_1 и N_2 соответственно) образуются p_1 и p_2 субповреждений, взаимодействие которых приводит к формированию дополнительных эффективных повреждений, ответственных за синергизм. Количественно

оценить число эффективных повреждений, как правило, весьма затруднительно, более того, природа первичных повреждений чаще всего не является окончательно установленной. Предложенная математическая модель синергизма предсказывает зависимость синергизма от отношения летальных повреждений, индуцированных действующей температурой и химическим агентом (N_2/N_1), которое является безразмерной величиной и может быть определено отношением изоэффективных «доз» применяемых агентов. Более того, модель

предсказывает, что при уменьшении интенсивности одного из используемых агентов следует уменьшать и интенсивность второго агента для достижения некоторого заданного или максимального значения синергизма. Именно такие зависимости наблюдались в только что описанных экспериментах (рис. 1, 3), поэтому представляет интерес использовать эту модель для количественного описания синергического взаимодействия цитостатиков и гипертермии.

Были определены параметры математической модели синергизма p_1 и p_2 для расчета коэффициента синергического усиления при одновременном действии гипертермии, и цисплатина (12 мкМ). При гибели клеток преимущественно от гипертермии в соответствии с постулатами процитированной модели определили

параметр $p_1 = 52$. Когда инактивация клеток происходила в основном под действием цисплатина, был рассчитан параметр $p_2 = 9,3$. На рис. 5 представлены экспериментальные значения коэффициента синергического усиления (кружки) и теоретически рассчитанная зависимость (сплошная линия). Видно хорошее соответствие экспериментальных и теоретически предсказываемых результатов. Видно также, что существует оптимальная температура, при которой наблюдается максимум синергического взаимодействия. Любое отклонение действующей температуры от оптимальной приводило к снижению эффективности синергизма. Именно такая зависимость прогнозируется рассматриваемой нами моделью синергизма.

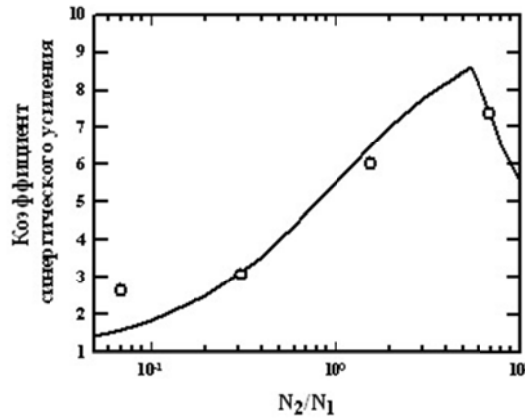


Рис. 5. Экспериментальные значения коэффициента синергического усиления (кружки) и теоретически рассчитанная кривая зависимости коэффициента синергического усиления от соотношения повреждений, вызываемых действующими агентами (N_2/N_1) при одновременном действии гипертермии и цисплатина (12 мкМ) на клетки китайского хомячка СНО

С точки зрения обсуждаемой математической модели, были проанализированы также экспериментальные данные, опубликованные в работе [7] для клеток китайского хомячка (штамм V). При этом, как и для цисплатина, действие ТАФС при температуре 36 °С было принято как воздействие одного химического препарата. Параметры кривых выживаемости получены нами путем использования результатов, опубликованных в работе [7]. На основании этих данных были рассчитаны значения коэффициентов синергического усиления для обеих концентраций ТАФС и температур во всем исследованном диапазоне. Если N_1 – число

летальных повреждений, обусловленных действием препарата, а N_2 – воздействием гипертермии. При гибели клеток преимущественно от гипертермии [4-6] определялся параметр $p_1 = 2,6$. Когда инактивация клеток происходила в основном под действием ТАФС, был рассчитан параметр $p_2 = 13,7$. Используя эти значения p_1 и p_2 , были получены теоретически ожидаемые значения коэффициента синергического усиления для комбинированного действия этих агентов (рис. 6). Видно, что теоретически ожидаемая зависимость хорошо соответствует экспериментальным данным.

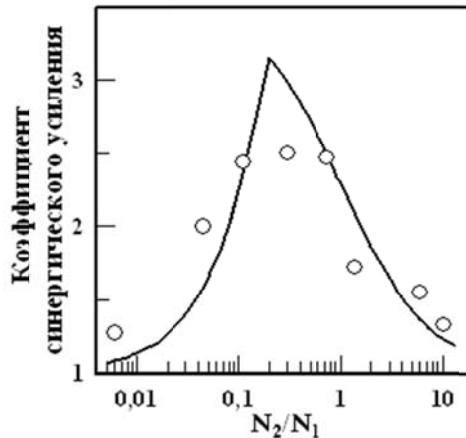


Рис. 6. Экспериментальные значения коэффициента синергического усиления (кружки) и теоретически рассчитанная кривая (сплошная линия) зависимости коэффициента синергического усиления от соотношения повреждений N_2/N_1 , индуцированных применяемыми агентами для комбинированного действия различных температур и ТАФС – 5 мкг/мл на клетки китайского хомячка.

ЛІТЕРАТУРА

1. Streffer C., Vauper P., Hahn G. Biological Basis of Oncologic Thermotherapy. – Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong: Springer Verlag, 1990.
2. Комарова Л. Н. Модификация радиочувствительности: новые горизонты и перспективы: учебное пособие / Л. Н. Комарова, В. Г. Петин. – Обнинск : ИАТЭ, 2007. – 142 с.
3. Петин В. Г., Комарова Л. Н. Синергизм комбинированных воздействий на клетку и проблема экологического нормирования / В. Г. Петин, Л. Н. Комарова // Наукові праці. – 2009. – Том 116. – Випуск 103. – С. 34–38.
4. Petin V. G., Komarov V. P. Mathematical description of synergistic interaction of hyperthermia and ionizing radiation // Mathem. Biosci. – 1997. – V. 146. – P. 115–130.
5. Петин В. Г. Синергизм и интенсивность факторов окружающей среды / В. Г. Петин, Г. П. Жураковская. – Обнинск : ИАТЭ, 1999. – 105 с.
6. Petin V. G., Zhurakovskaya G. P., Kim J. K. Synergetic effect of different pollutant equidosimetry / In: Brechignac F., Desmet G. (eds.) // «Equidosimetry – Ecological Standardization and Equidosimetry for Radioecology and Environmental Ecology» Springer. – 2005. – P. 207–222.
7. Johnson H. A., Pavelec M. Thermal enhancement of thio-TEPA cytotoxicity // J. Natl. Cancer Inst. – 1973. – V. 50, № 4. – P. 903–908.
8. Urano, M., Kahn, J., Majima, H., Gerweck, L. E. The cytotoxic effect of cis-diamminedichloroplatinum (II) on cultured Chinese hamster ovary cells at elevated temperatures: Arrhenius plot analysis // Int. J. Hyperthermia. – 1990. – V. 6. – P. 581–590.

Рецензенти: **Комарова Л. Н.**, д.б.н., професор;
Кутлахмедов Ю. О., д.б.н., професор.

© Євстратова О. С., Жураковська Г. П.,
Петін В. Г., 2012

Дата надходження статті до редколегії: 15.02.2011 р.

ЄВСТРАТОВА О. С. – ФДБУ «Медичний Радіологічний Науковий Центр Мінздорвсоцрозвитку Росії» (Обнінськ, Росія).

Коло наукових інтересів: радіологія.

ЖУРАКОВСЬКА Г. П. – ФДБУ «Медичний Радіологічний Науковий Центр Мінздорвсоцрозвитку Росії» (Обнінськ, Росія).

Коло наукових інтересів: радіологія.

ПЕТИН Владислав Григорович – д.б.н., проф., ФДБУ «Медичний Радіологічний Науковий Центр Мінздорвсоцрозвитку Росії» (Обнінськ, Росія).

Коло наукових інтересів: радіологія.