

## БИОФИЗИЧЕСКАЯ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ЗАВИСИМОСТИ СИНЕРГИЗМА ОТ ИНТЕНСИВНОСТИ ПРИМЕНЯЕМЫХ АГЕНТОВ

© 2018 г. Е.С. Евстратова, В.Г. Петин

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России, 249036, Обнинск Калужской области, ул. Королева, 4

E-mail: ekevs7240@mail.ru

Постпила в редакцию 07.08.18 г.

В обзоре анализируются общие закономерности синергизма, проявление которых при одновременном действии различных агентов не зависит от биологических объектов и анализируемого эффекта. Продемонстрировано существование оптимальной температуры, обеспечивающей максимальный синергизм при комбинированном действии гипертермии с физическими или химическими агентами. Приводятся примеры зависимости синергизма от интенсивности электромагнитных излучений при их одновременном применении с фиксированной повышенной температурой. Показано, что эффективность синергического взаимодействия этих факторов с гипертермией сначала возрастает с увеличением интенсивности применяемых агентов, достигает максимума и затем уменьшается. Предложена биофизическая интерпретация оригинальной зависимости синергизма от интенсивности применяемых агентов, основанная на предположении, что механизм синергического взаимодействия обусловлен образованием дополнительных эффективных повреждений за счет взаимодействия субповреждений.

*Ключевые слова:* синергизм, гипертермия, ионизирующее излучение, ультрафиолетовый свет, микроволны, математическая модель.

**DOI:** 10.1134/S0006302918060182

В общем виде синергетику определяют как науку о самоорганизации или возникновении нового качества, в том числе упорядоченных структур их хаоса [1]. Синергический эффект в экономике (синергия) – увеличение эффективности деятельности в результате сочетания, соединения, интеграции, слияния отдельных частей в единую систему, благодаря возникновению новых качеств (эмерджентности) полученной системы [2]. Используемый в радиационной биофизике термин «синергизм» означает «совместное действие» (от *греч.* «син» – совместно и «эргос» – действие) разных факторов. При этом возможно возникновение двух принципиально различающихся явлений – синергическое и антагонистическое взаимодействие [3]. В первом случае результирующий биологический эффект больше ожидаемой суммы эффектов при независимом действии каждого фактора в отдельности, во втором случае – наоборот. Синергическое взаимодействие физических и химических агентов естественного и антропогенного происхождения, а также биологических и социальных факторов на организм человека и

биосферу является реальностью современного мира. Данная работа посвящена обзору экспериментальных данных и интерпретации оригинальных зависимостей синергизма от мощности дозы ионизирующего излучения, интенсивности ультрафиолетового света и микроволн, применяемых одновременно с гипертермией.

### КОЭФФИЦИЕНТ СИНЕРГИЧЕСКОГО УСИЛЕНИЯ

На рис. 1 представлен пример количественной оценки коэффициента синергического усиления (КСУ). На этом рисунке приведены полученные экспериментально кривые выживаемости диплоидных дрожжевых клеток *Saccharomyces cerevisiae* (штамм XS800) после раздельного действия одной гипертермии (48°C, кривая 1), 20 кГц ультразвукового излучения (0,05 Вт/см<sup>2</sup>, кривая 2), а также после одновременного действия ультразвука и гипертермии (кривая 4). Эти кривые построены на основании усреднения ранее опубликованных данных [4,5]. Кривая 3 – теоретическая кривая, ожидаемая при независимом сложении эффектов от гипертермии и ионизирующего излучения. Отметим, что при независимом действии агентов вероят-

Сокращение: КСУ – коэффициент синергического усиления.

ность регистрируемого эффекта, в соответствии с известным положением теории вероятности [6], определяется произведением вероятностей эффектов, индуцируемых каждым агентом в отдельности. Так, для выживаемости клеток имеем

$$S = S_1 S_2, \quad (1)$$

где  $S$  – вероятность выживаемости клеток после комбинированного воздействия, а  $S_1$  и  $S_2$  – вероятности выживаемости после действия каждого из применяемых агентов в отдельности. Тогда после логарифмирования уравнения (1) имеем

$$\ln S = \ln S_1 + \ln S_2 \text{ или } \lg S = \lg S_1 + \lg S_2. \quad (2)$$

Уравнение (2) показывает, что независимое действие двух агентов характеризуется сложением логарифмов вероятностей выживаемости или другого тест-эффекта. В соответствии со статистикой Пуассона [7,8] число повреждений, индуцированных фактором, вызывающим гибель клеток, может быть определено как

$$N = -\ln S. \quad (3)$$

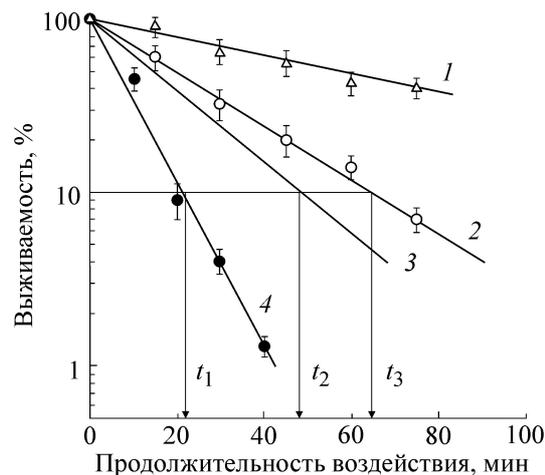
Тогда уравнение (2) показывает, что суммарное число повреждений, образуемых при независимом действии двух факторов, определяется суммой повреждений, образованных каждым из действующих факторов. Кривая 3 на рис. 1 построена с использованием уравнения (2). Чтобы оценить синергический эффект количественно, мы использовали КСУ  $k$  [9,10], определяемый (рис. 1) как

$$k = t_2/t_1 = D_2/D_1. \quad (4)$$

Фактически этот коэффициент показывает, во сколько раз регистрируемый эффект усилился по сравнению с независимым сложением эффектов от каждого агента. В случае сигмовидных кривых выживаемости также можно использовать это отношение, подразумевая под этим отношение среднелетальных продолжительностей воздействия, снижающих выживаемость в  $e$  раз на прямолинейном участке кривых «доза–эффект», представленных в полулогарифмическом масштабе, где  $e$  – основание натуральных логарифмов.

#### УНИВЕРСАЛЬНЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ПРОЯВЛЕНИЯ СИНЕРГИЗМА

В работах [11,12] обобщены многие данные о синергическом взаимодействии различных факторов окружающей среды. В этих работах описан большой комплекс ранее неизвестных



**Рис. 1.** Зависимости выживаемости диплоидных дрожжевых клеток *Saccharomyces cerevisiae* (штамм XS800) после воздействия различных агентов: 1 – действие одной гипертермии (48°C); 2 – действие ультразвука (20 кГц, 0,05 Вт/см<sup>2</sup>) при комнатной температуре; 3 – ожидаемая кривая выживаемости, рассчитанная для независимого действия использованных агентов; 4 – экспериментальная кривая выживаемости после одновременного применения использованных агентов.

универсальных закономерностей синергизма, проявление которых при одновременном действии гипертермии с различными физическими и химическими агентами не зависит от применяемых в комбинации взаимодействующих факторов, анализируемого эффекта и используемых биологических объектов. Кратко эти закономерности и вытекающие из них следствия могут быть резюмированы следующим образом.

1. Эффективность синергического взаимодействия максимальна при одновременном действии факторов. Увеличение интервала времени между применяемыми агентами при их последовательном действии приводит к снижению эффективности синергизма.

2. Синергизм может не наблюдаться при любом, случайно выбранном соотношении параметров агентов, применяемых в комбинации.

3. Для любой постоянной мощности дозы ионизирующего излучения или интенсивности другого физического фактора синергизм при их одновременном применении с гипертермией может наблюдаться только в пределах некоторого температурного диапазона, внутри которого имеется специфическая температура, которая обеспечивает максимальное синергическое взаимодействие.

4. Диапазон температур, синергически взаимодействующих с физическими и химическими агентами, смещается в область более низких

температур при снижении интенсивности используемых агентов, что указывает на принципиальную значимость синергических эффектов при низких интенсивностях факторов, реально встречающихся в биосфере.

5. Скорость и объем восстановления клеток после комбинированного воздействия ионизирующего излучения или ультрафиолетового света, когда наблюдается синергическое взаимодействие этих агентов с гипертермией или химическими ингибиторами восстановления, существенно уменьшаются, при этом доля необратимых повреждений увеличивается при повышении термической нагрузки.

6. Константа восстановления, характеризующая вероятность восстановления клеток от радиационных повреждений в единицу времени, не зависит от температуры, при которой происходит облучение клеток ионизирующим излучением или ультрафиолетовым светом, а также от концентрации или продолжительности действия химических соединений, использованных в комбинации с ионизирующим излучением.

7. Механизм ингибирования процесса восстановления после комбинированных воздействий ионизирующего излучения с гипертермией или химическими препаратами, повышающими радиочувствительность клеток, обусловлен не повреждением самого процесса восстановления, а связан с увеличением выхода необратимых повреждений, от которых клетки не способны восстанавливаться.

#### ОСНОВНЫЕ ПОСТУЛАТЫ И МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ СИНЕРГИЗМА

Многообразие используемых физических факторов и химических агентов обуславливает необходимость разработки новых концептуальных основ синергического взаимодействия, не зависящих от применяемых в комбинациях агентов, биологических объектов и тестов. Приведенные выше общие закономерности проявления эффектов синергизма указывает на существование некоторой общей идеи относительно механизма синергического взаимодействия, которая бы не зависела от изучаемого объекта, биологического теста и применяемых агентов. Было предположено, что механизм синергического взаимодействия может быть обусловлен формированием дополнительных эффективных повреждений, возникающих в результате взаимодействия субповреждений, индуцируемых обоими агентами [13]. Следует отметить, что идея о взаимодействии радиационных повреж-

дений широко используется при построении биофизических моделей действия ионизирующих излучений и гипертермии [14–25]. В некоторых из этих работ описаны математические модели синергизма, но ни одна из них не позволяет количественно описывать и прогнозировать описанные выше общие закономерности проявления синергизма.

Гипотеза о взаимодействии субповреждений была использована нами для разработки различных вариантов математической модели синергизма, которые описаны в предыдущих публикациях [11–13,26]. Кратко опишем суть простейшего варианта этой модели. Синергическое взаимодействие означает, что среднее число повреждений на клетку больше, чем при сложении эффектов от каждого агента. Следовательно, в условиях синергического взаимодействия появляются некоторые дополнительные повреждения. Допустим, что они образуются из-за взаимодействия некоторых субповреждений, образовавшихся после действия каждого из факторов и не являющихся эффективными при раздельном применении агентов. Допустим также, что для образования дополнительного эффективного повреждения субповреждение от одного агента взаимодействует с субповреждением от другого. Предположим, что каждому эффективному повреждению от одного фактора соответствует  $p_1$  субповреждений, индуцированных этим фактором. Аналогично вводим и второй параметр  $p_2$  – число субповреждений, индуцированных на одно эффективное повреждение от другого фактора. Тогда, если принять, что число эффективных (например, летальных) повреждений, индуцированных первым фактором, составляет  $N_1$ , а вторым (во многих наших экспериментах это была гипертермия) –  $N_2$ , то общее число субповреждений, образованных первым фактором, будет равно  $p_1N_1$ , а вторым –  $p_2N_2$ . Тогда дополнительное число эффективных повреждений  $N_3$ , детерминирующих синергизм, будет определяться следующим выражением:

$$N_3 = \min\{p_1N_1; p_2N_2\}. \quad (5)$$

С учетом уравнения (5) общее число летальных повреждений  $N_\Sigma$  при комбинированном действии двух факторов будет равно

$$N_\Sigma = N_1 + N_2 + N_3 = N_1 + N_2 + \min\{p_1N_1; p_2N_2\}. \quad (6)$$

КСУ, определяемый отношением числа эффективных повреждений в случае комбинированных воздействий (уравнение (6)) к числу повреждений, ожидаемых при сложении повреждений, сформированных каждым агентом, может быть записан в виде

$$k = \frac{N_1 + N_2 + N_3}{N_1 + N_2} = \frac{N_1 + N_2 + \min\{p_1 N_1; p_2 N_2\}}{N_1 + N_2}, \quad (7)$$

или, после небольших математических упрощений уравнения (7), имеем

$$k = 1 + \frac{\min\{p_1; p_2 N_2/N_1\}}{1 + N_2/N_1}. \quad (8)$$

Из уравнения (8) ясно, что КСУ непосредственно не зависит от числа формируемых повреждений  $N_1$  и  $N_2$ , определяемого уравнением (3), которое в принципе не всегда можно оценить, а от отношения  $N_2/N_1$ , которое можно оценить из отношения наклонов кривых «доза–эффект», например, после действия гипертермии и ионизирующего излучения. Уравнение (8) показывает, что КСУ должен вначале увеличиваться с возрастанием отношения  $N_2/N_1$ , затем достигать максимума, за которым снова следует уменьшение эффективности синергического взаимодействия. Следует подчеркнуть, что такие куполообразные зависимости КСУ от действующей температуры, одновременно использованной в комбинации с различными факторами, были описаны для различных биологических объектов и тестов [11,12]. Из уравнения (8) легко получить условие достижения максимального синергического взаимодействия:

$$p_1 N_1 = p_2 N_2 \quad (9)$$

или

$$N_2/N_1 = p_1/p_2. \quad (10)$$

Уравнение (9) показывает, что максимальный синергический эффект достигается, когда оба агента формируют равные числа субповреждений. Принимая во внимание уравнения (8) и (9), значение максимального КСУ можно представить в следующем виде:

$$k_{\max} = 1 + \frac{p_1 p_2}{p_1 + p_2}. \quad (11)$$

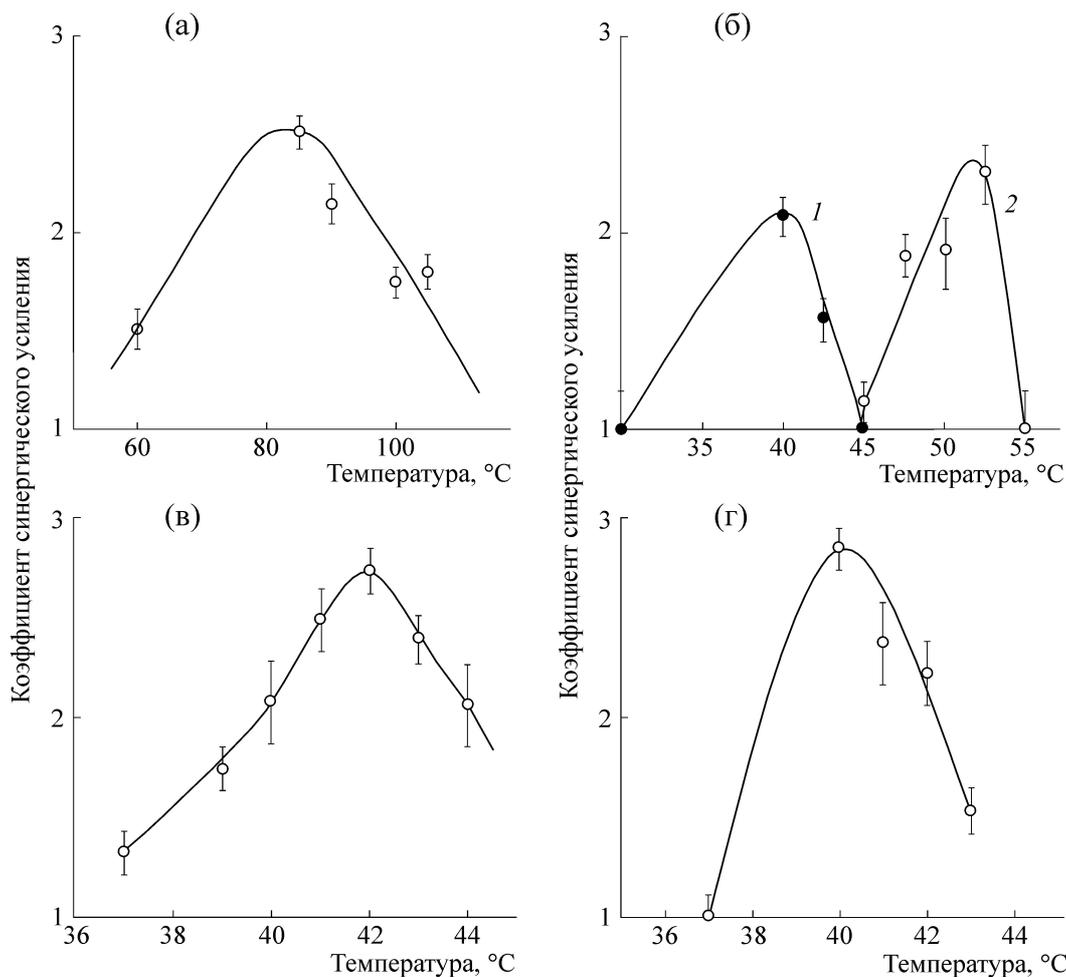
Как видно из этого уравнения, максимальный КСУ полностью определяется величинами  $p_1$  и  $p_2$  и не зависит от  $N_1$  и  $N_2$ . Таким образом, можно прогнозировать максимальную эффективность синергического взаимодействия (уравнение (11)) и соотношение  $N_2/N_1$  (уравнения (9) и (10)), при котором она достигается.

### ПРИМЕРЫ ЗАВИСИМОСТИ СИНЕРГИЗМА ОТ ИНТЕНСИВНОСТИ ПРИМЕНЯЕМЫХ АГЕНТОВ

В медицинской радиологии при лечении опухолей наряду с применением ионизирующего излучения широкое распространение получило применение гипертермии, ингибирующей процесс восстановления от радиационных повреждений и синергически взаимодействующей со многими агентами. В первом приближении при действии гипертермии «дозой» может служить продолжительность действия, в то время как аналогом интенсивности будет значение действующей температуры. Действительно, с увеличением дозы ионизирующего излучения возрастает число радиационных повреждений, а мощность дозы влияет на скорость формирования этих повреждений. С ростом продолжительности действия гипертермии увеличивается число формируемых термических повреждений, а изменение действующей температуры изменяет скорость их формирования. Принимая во внимание это положение, проанализируем зависимость синергизма одновременного действия гипертермии с ионизирующим излучением и другими агентами от применяемой температуры.

На рис. 2 приведена зависимость КСУ от действующей температуры, детерминирующей скорость формирования термических повреждений, после одновременного применения гипертермии с ионизирующим излучением или химическими соединениями на различные биологические объекты.

Для оценки качества стерилизации космических аппаратов при одновременном действии ионизирующего излучения ( $^{60}\text{Co}$ , 1,35 Гр/мин) и гипертермии были выполнены обширные экспериментальные исследования с бактериальными спорами *Bacillus subtilis* [27–29]. Используя усредненные результаты, опубликованные в этих работах, мы рассчитали КСУ для различных температурных условий облучения. На рис. 2а приведена зависимость этого коэффициента от действующей температуры. Куполообразная зависимость КСУ от действующей температуры показывает наличие оптимальной температуры, при которой регистрируется максимальный синергизм. Проанализируем, сохраняются ли эти закономерности для эукариотических клеток. На рис. 2б представлен характер изменения КСУ после одновременного действия гипертермии с ионизирующим излучением ( $^{60}\text{Co}$ , 10 Гр/мин) на выживаемость диплоидных дрожжевых клеток *Endomyces magnusii* (штамм К17, кривая 1) и *Saccharomyces ellipsoideus*



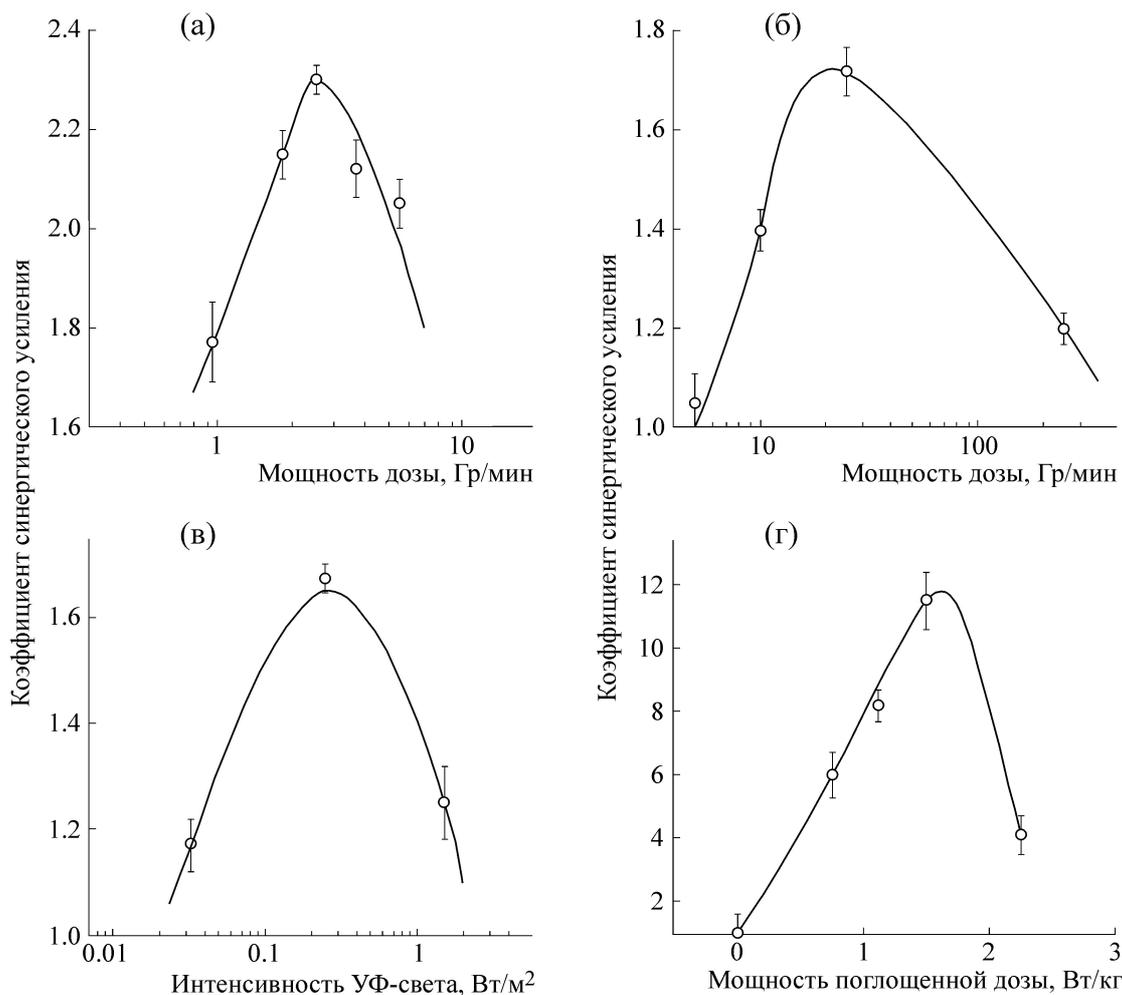
**Рис. 2.** Зависимости величины коэффициента синергического усиления от действующей температуры при одновременном применении гипертермии с ионизирующим излучением (а, б) или химическими агентами (в, г) на выживаемость: (а) – бактериальных спор *Bacillus subtilis var. niger*, облучение  $\gamma$ -квантами  $^{60}\text{Co}$  (1,35 Гр/мин); (б) – диплоидных дрожжевых клеток *Endomyces magnusii* (штамм К17, кривая 1) и *Saccharomyces ellipsoideus* (штамм Мегри 139-В, кривая 2), облучение  $\gamma$ -квантами  $^{60}\text{Co}$  (10 Гр/мин); (в) – клеток китайского хомячка (линия V), воздействие три(1-азиридинил)фосфинсульфидом (10 мкг/мл); (г) – фибробластов клеток китайского хомячка В14F28, воздействие цисплатином (1 мкг/мл).

(штамм Мегри 139-В, кривая 2) от температуры, при которой происходило облучение. Видно, что для каждого из указанных штаммов дрожжей имеется определенный диапазон температур, синергически усиливающий действие ионизирующего излучения. Внутри этого диапазона имеется температура, при которой эффект синергизма максимален. Видно также, что диапазон температур, синергически усиливающий действие ионизирующего излучения, смещается в область более высоких температур для более термоустойчивого штамма *S. ellipsoideus*. Эти зависимости рассчитаны на основании ранее опубликованных наших результатов [9,11,12].

Используя данные, опубликованные в работе [30] для клеток китайского хомячка (линия V), подвергавшихся одновременному дей-

ствию цитостатика три(1-азиридинил)фосфинсульфида и гипертермии, мы рассчитали зависимость КСУ от действующей температуры (рис. 2в). Аналогичные зависимости рассчитаны для одновременного действия цисплатина и повышенной температуры на фибробласты клеток китайского хомячка В14F28 (рис. 2г) на основании данных, опубликованных другими авторами [31]. Видно, что и в этих случаях существует оптимальная температура, при которой наблюдается максимум синергического взаимодействия. Отметим, что сами авторы работ [30, 31] таких расчетов не проводили.

Представляет интерес проанализировать зависимость КСУ от интенсивности различных факторов, действующих при фиксированной температуре. На рис. 3а приведена рассчитанная



**Рис. 3.** Зависимости величины коэффициента синергического усиления от мощности дозы ионизирующего излучения (а, б), интенсивности ультрафиолетового света (254 нм) (в) или микроволн (7 ГГц) (г) при их одновременном действии с фиксированной температурой: (а) – на выживаемость бактериальных спор *Bacillus subtilis* var. *niger*, облучение  $\gamma$ -квантами  $^{60}\text{Co}$  при температуре 95 $^{\circ}\text{C}$ ; (б) – на выживаемость диплоидных дрожжевых клеток *Saccharomyces cerevisiae* (штамм XS800), облучение  $\gamma$ -квантами  $^{60}\text{Co}$  при температуре 52,5 $^{\circ}\text{C}$ ; (в) – на выживаемость диплоидных дрожжевых клеток *Saccharomyces cerevisiae* (штамм XS800), облучение ультрафиолетовым светом (254 нм) при температуре 52,5 $^{\circ}\text{C}$ ; (г) – на нагрев тела кроликов, облучение микроволнами (7 ГГц) при температуре 30 $^{\circ}\text{C}$ .

нами на основании данных, опубликованных другими авторами [27–29], зависимость КСУ от мощности дозы ионизирующего излучения после одновременного действия  $\gamma$ -квантов  $^{60}\text{Co}$  и гипертермии (95 $^{\circ}\text{C}$ ) на бактериальные споры *Bacillus subtilis*. На рис. 3б приведена зависимость КСУ от мощности дозы ионизирующего излучения (тормозное излучение ускорителя электронов ЛУЭ-25, 25 МэВ) при облучении диплоидных дрожжевых клеток *Saccharomyces cerevisiae* (штамм XS800) при повышенной температуре. Аналогичная зависимость КСУ от интенсивности ультрафиолетового света (254 нм) для этих же клеток приведена на рис. 3в. Облучение в обоих случаях происходило при фиксированной температуре 52,5 $^{\circ}\text{C}$ . Эти зависимости рассчитаны на основании ранее опубликованных нами результатов [11,12,32–35]. На рис. 3г приведена рассчитанная зависимость КСУ от мощности поглощенной дозы при нагреве кроликов одновременным действием микроволн (7 ГГц) и повышенной температуры окружающей среды (30 $^{\circ}\text{C}$ ). Эта зависимость рассчитана на основании усреднения ранее опубликованных результатов [36–38].

Совокупность данных, приведенных на рис. 2, показывает, что во всех случаях, наблюдается куполообразная зависимость КСУ от действующей температуры для фиксированных мощностей доз или концентраций препара-

ратов. Похожие куполообразные зависимости КСУ от интенсивности физических агентов, действующих при фиксированной температуре, отмечаются для различных биологических объектов и тестов (рис. 3). Именно такие зависимости качественно предсказывались описанной выше математической моделью синергизма.

### ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ЗАВИСИМОСТИ СИНЕРГИЗМА ОТ ИНТЕНСИВНОСТИ ПРИМЕНЯЕМЫХ АГЕНТОВ

В работе проанализированы два примера оригинальной зависимости синергизма от интенсивности применяемых агентов. В первом случае (рис. 2) приводятся зависимости КСУ от действующей температуры, детерминирующей интенсивность формирования термических повреждений, при ее одновременном применении с фиксированной интенсивностью ионизирующего излучения, ультрафиолетового света или концентрации химических агентов. Во втором случае (рис. 3) проанализирована зависимость КСУ от мощности дозы ионизирующего излучения, интенсивности ультрафиолетового света или микроволн, действующих одновременно с фиксированной повышенной температурой. Во всех примерах получены куполообразные зависимости синергизма от применяемой температуры или интенсивности физического фактора. Такие зависимости являются уникальными в радиационной биофизике – сначала эффект возрастает с ростом интенсивности, достигает максимального значения и затем уменьшается.

Проанализируем возможные механизмы этого необычного явления с точки зрения описанной выше математической модели синергизма. В соответствии с этой моделью, максимальное синергическое взаимодействие достигается при условии равенства субповреждений, сформированных каждым из участвующих в комбинации агентов (уравнение (9)). Понижение температуры, одновременно действующей с ионизирующим излучением или химическими агентами, ниже оптимального значения приводят к снижению эффективности синергического взаимодействия (рис. 2), при этом нарушается условие достижения максимального синергизма (уравнение (11)). Небольшие значения КСУ или полное отсутствие синергизма ( $k = 1$ ) в области более низких температур означает небольшое число или полное отсутствие термических повреждений и соответствующих им субповреждений, определяющих эффективность синергизма. Это условие нарушается и при повышении действующей температуры выше оптимального

значения, что также приводит к снижению эффекта синергизма, но уже из-за уменьшения числа субповреждений, сформированных ионизирующим излучением или химическими агентами, используемых при одновременном действии с гипертермией. Это снижение обусловлено большим вкладом в летальный эффект повышенной температуры и соответствующим сокращением продолжительности одновременного действия гипертермии с ионизирующим излучением или химическими агентами. Отметим, что выявленные закономерности характерны для бактериальных спор, дрожжевых клеток и клеток млекопитающих (рис. 2). Ранее подобные же закономерности опубликованы нами [11,12] для процесса инактивации вирусов при одновременном терморadiационном воздействии, а также после одновременного действия гипертермии с ультрафиолетовым светом, ультразвуком и некоторыми лекарственными соединениями.

С этих же позиций проанализируем куполообразную зависимость КСУ от мощности дозы ионизирующего излучения, интенсивности ультрафиолетового света или микроволн, воздействующих на различные объекты одновременно с фиксированной повышенной температурой (рис. 3). В этих случаях также наблюдаются оптимальные значения интенсивностей физических факторов, при которых реализуется условие достижения максимального синергизма (уравнение (9)). Но интерпретация этой зависимости несколько отличается от вышеизложенной. Действительно, понижение интенсивностей физических агентов, одновременно действующих с фиксированной температурой, ниже оптимального значения приводят к снижению эффективности синергического взаимодействия (рис. 3). Это снижение значения КСУ или полное отсутствие синергизма ( $k = 1$ ) в области низких интенсивностей использованных электромагнитных излучений означает небольшое число или полное отсутствие повреждений, индуцированных ионизирующим излучением, ультрафиолетовым светом или микроволнами и соответствующих им субповреждений, определяющих эффективность синергизма. В этом случае изучаемый эффект в большей степени определяется действующей температурой. Условие достижения максимального синергизма нарушается и при повышении интенсивности агентов выше оптимального значения, что также приводит к снижению эффекта синергизма из-за уменьшения числа субповреждений, сформированных действующей температурой. В этом случае изучаемый эффект в большей степени определяется действием ионизирующего

излучения, ультрафиолетового света или микроволн, поскольку формирование термических повреждений и соответствующих им субповреждений будет уменьшено из-за сокращения продолжительности одновременного действия этих агентов. Отметим, что выявленные закономерности наблюдаются для бактериальных спор, дрожжевых клеток и при нагреве кроликов (рис. 3). В литературе известны и другие примеры наличия оптимальной интенсивности, обеспечивающей максимальный синергизм. Так, в работе [39] отмечался «принцип максимума» при хроническом сочетанном воздействии радионуклидов и гипертермии на лабораторных животных. Оптимальная мощность дозы ионизирующего излучения была выявлена и при комбинированном действии свинца и хронического облучения семян *Arabidopsis thaliana*, растущих в течение пяти лет после радиационной аварии на Чернобыльской АЭС в местах с различными уровнями радиационного загрязнения внутри 30-километровой зоны [40]. Однако авторы этих работ не пытались объяснить полученные ими данные.

В целом результаты, изложенные в данной работе, могут быть использованы в медико-биологических исследованиях для оптимизации комбинированных воздействий различных агентов.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 16-34-00770), а также гранта Президента Российской Федерации № МК-872.2018.4.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Г. Хакен, *Синергетика* (Мир, М., 1980).
2. Б. А. Райзберг, Л. Ш. Лозовский и Е. Б. Стародубцева, *Современный экономический словарь* (ИНФРА-М, М., 2006).
3. V. P. Bond, S. Curtis, D. Cormack, et al., *J. Int. Commis. on Radiation Units and Measurements* **16** (1), 3 (1979).
4. И. Н. Головач, Г. П. Жураковская, Л. Н. Комарова и др., *Акустич. журн.* **44**, 354 (1998).
5. V. G. Petin, G. P. Zhurakovskaya, and L. N. Komarova, *Ultrasonics* **37**, 79 (1999).
6. В. Феллер, *Введение в теорию вероятностей и ее приложения* (Мир, М., 1966), т. 1.
7. Д. Е. Ли, *Действие радиации на живые клетки* (Госатомиздат, М., 1963).
8. R. H. Haynes, *Radiat. Res.* **6**, 1 (1966).
9. V. G. Petin and I. P. Berdnikova, *Radiat. Environ. Biophys.* **16** (1), 49 (1979).
10. V. G. Petin and I. P. Berdnikova, *Int. J. Radiat. Biol.* **38**, 281 (1981).
11. В. Г. Петин, Г. П. Жураковская и Л. Н. Комарова, *Радиобиологические основы синергических взаимодействий в биосфере* (ГЕОС, М., 2012).
12. V. G. Petin and J. K. Kim, *Synergistic Interaction and Cell Responses to Environmental Factors* (Nova Publishers, N.Y., 2016).
13. V. G. Petin and V. P. Komarov, *Math. Biosci.* **146**, 115 (1997).
14. В. К. Иванов, *Математическое моделирование и оптимизация лучевой терапии опухолей* (Энергоатомиздат, М., 1986).
15. D. D. Loshek, J. S. Orr, and E. Solomonidis, *Br. J. Radiology.* **50**, 902 (1977).
16. A. M. Kellerer and H. H. Rossi, *Curr. Topics Radiat. Res.* **8**, 85 (1972).
17. T. Alper, *Cellular Radiobiology* (Cambridge University Press, London, 1979).
18. M. S. S. Murthy, V. V. Deorukhakar, and B. S. Rao, *Int. J. Radiat. Biol.* **35**, 333 (1979).
19. M. Zaider and H. H. Rossi, *Radiat. Res.* **83** (3), 732 (1980).
20. K. H. Chadwick and H. P. Leenhouts, *The Molecular Theory of Radiation Biology* (Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1981).
21. C. A. Tobias, *Radiat. Res.* **104** (2), 77 (1985).
22. V. K. Jain and W. Pohlit, *Biocybirnetics of Cancer. Optimizing Cancer Treatment with Ionizing Radiations* (INSDOC, Bangalore, 1986).
23. H. Jung, *Radiat. Res.* **106**, 56 (1986).
24. D. D. Ager and R. H. Haynes, *Radiat. Res.* **110**, 129 (1987).
25. D. Harder, R. P. Virsik-Peuckert, and E. R. Bartels, *Radiat. Prot. Dosimetry* **52**, 13 (1994).
26. В. Г. Петин и В. П. Комаров, *Количественное описание модификации радиочувствительности* (Энергоатомиздат, М., 1989).
27. V. L. Dugan, *Space Life Sci.* **2** (3), 498 (1971).
28. M. C. Reynolds and J. F. Brannen, in *Radiat. Preservat. Food* (IAEA, Vienna, 1973), pp. 165–170.
29. J. P. Brannen, *Radiat. Res.* **62**, 379 (1975).
30. H. A. Johnson and M. J. Pavelec, *Natl. Cancer Inst.* **50** (4) 903 (1973).
31. H. Eichholtz-Wirth and B. Hietel, *Int. J. Hyperthermia* **6**, 47 (1990).
32. V. G. Petin and G. P. Zhurakovskaya, *Yeast* **11**, 549 (1995).
33. V. G. Petin, J. K. Kim, G. P. Zhurakovskaya, et al., *J. Photochem. Photobiol.* **55**, 74 (2000).
34. J. K. Kim, V. G. Petin, and M. D. Tkhabisimova, *Photochem. Photobiol.* **79** (4), 349 (2004).
35. В. Г. Петин и Г. П. Жураковская, *Биосфера* **1** (1), 58 (2009).
36. О. Н. Колганова, Л. П. Жаворонков, В. Г. Петин и др., *Радиационная биология. Радиоэкология* **41**, 712 (2001).
37. О. И. Колганова, Л. П. Жаворонков, V. G. Petin, et al., *J. Radiat. Protection* **35** (3), 100 (2010).

38. V. G. Petin, J. K. Kim, O. I. Kolganova, and L. P. Zhavoronkov, *J. Radiat. Protection* **36** (1), 1 (2011).  
39. Л. А. Добровольский, в кн. *Проблемы нормирования ионизирующих излучений в условиях воздействия модифицирующих факторов*, под ред. Л. А. Булдакова и В. С. Калистратовой (Минздрав РФ, М., 1991), сс. 250–255.  
40. С. Б. Динева, В. И. Абрамов и В. А. Шевченко, *Генетика* **29**, 1914 (1993).

## **Biophysical Interpretation of the Dependence of Synergy on the Intensity of the Applied Agents**

**E.S. Evstratova and V.G. Petin**

*A. Tsyb Medical Radiological Research Center, Branch of the National Medical Radiological Center, Ministry of Health of the Russian Federation, ul. Koroleva 4, Obninsk, Kaluga Region, 249036 Russia*

The review analyzes the general patterns of synergism, a manifestation of which under simultaneous action of various agents does not depend on the biological objects and the effect being analyzed. We found an optimum temperature at which the greatest synergy was obtained under hyperthermia combined with various physical or chemical agents. The examples of the dependence of the synergistic effects of these factors on the intensity of electromagnetic radiations applied under a fixed elevated temperature level are given. It is shown that the synergistic effect of interaction of these factors and hyperthermia increases as the intensity of the applied agents enhances, reaches a maximum and then decreases. A biophysical interpretation of this original dependence of synergism on the intensity of the agents used is suggested. This interpretation is based on the assumption that the formation of additional lethal damages as a result of the interaction of sub-lesions underlies the mechanism of synergistic interaction.

*Keywords: synergism, hyperthermia, ionizing radiation, UV light, microwaves, mathematical model*