Исследования и практика в медицине 2020, т. 7, №2, с. 82-91

CC BY 4.0

ОБЗОР

https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-8

ИДЕИ СИНЕРГИЗМА В ОНКОЛОГИИ: ПЕРСПЕКТИВЫ ПРАКТИЧЕСКОЙ РЕАЛИЗАЦИИ

Е.С.Евстратова[1]*, В.Г.Петин[2]

1. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 249036, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4
2. МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 249035, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

Резюме

Обзор посвящен анализу малоисследованной проблемы применения идей синергизма в онкологии при использовании различных агентов в комбинированных воздействиях. Приводится пример определения и количественной оценки коэффициента синергического усиления. Подчеркивается, что независимое сложение определяется произведением вероятностей эффектов, индуцированных каждым агентом в отдельности. Повышенные температуры синергически усиливают летальное действие ионизирующего излучения и химических соединений, применяемых в лечении онкологических заболеваний. Отмечены универсальные закономерности проявления синергизма, не зависящие от применяемых агентов, биологических объектов и тестов. Максимальный синергизм наблюдается при одновременном применении агентов. Синергизм, регистрируемый в результате комбинированных воздействий двух факторов, наблюдается лишь при определенном отношении эффектов, индуцированных каждым агентом. Синергизм зависит от интенсивности применяемых факторов — действующей температуры, мощности дозы ионизирующего излучения или концентрации химических агентов. Эти универсальные закономерности продемонстрированы для про- и эукариотических клеток, в том числе онкологического происхождения. Существование универсальных закономерностей синергизма указывает на необходимость разработки новой парадигмы и теоретической модели синергизма, которая должна учитывать выявленные закономерности. Предложена оригинальная биофизическая концепция синергетического взаимодействия. Приводятся конкретные результаты, демонстрирующие возможные пути использования идей синергизма в онкологии за счет достижения максимального коэффициента синергического усиления. Делается вывод, что знание и учет описанных в данной работе идей и общих закономерностей синергизма могут быть полезными для специалистов, использующих одновременное действие различных агентов для оптимизации комбинированных методов лечения в современной онкологии.

Ключевые слова:
синергизм, онкология, гипертермия, цисплатин, ионизирующие излучения, математическая модель

Оформление ссылки для цитирования статьи
Евстратова Е.С., Петин В.Г. Идеи синергизма в онкологии: перспективы практической реализации. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(2): 82-91. https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-8

Для корреспонденции
Евстратова Екатерина Сергеевна – к.б.н., заведующая отделением, заведующая отделением регенеративных технологий и биофабрикации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация.
Адрес: 249036, Россия, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4
E-mail: ekevs7240@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3821-611X
SPIN: 1922-6348, AuthorID: 736646

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Получено 04.08.2019, Рецензия (1) 28.03.2020, Рецензия (2) 06.04.2020, Принята к печати 24.06.2020

Research and Practical Medicine Journal. 2020, v.7, №2, p. 82-91

REVIEW

https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-8

SYNERGISTIC IDEAS IN ONCOLOGY: PROSPECTS FOR PRACTICAL IMPLEMENTATION

E.S.Evstratova[1]*, V.G.Petin[2]

1. National Medical Research Radiological Center,
   4 Korolev str., Obninsk 249036, Russian Federation
2. A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center (A.F.Tsyb MRRC),
   4 Korolev str., Obninsk 249036, Russian Federation

Abstract

The review is devoted to the analysis of the problem of synergistic ideas application in oncology after simultaneous combined application of agents. An example of the determination and quantification of the synergistic enhancement ratio is presented. It is emphasized that independent addition is determined by product of probabilities of the effects induced by each agent applied separately. Elevated temperatures synergistically enhance the lethal effect of ionizing radiation and chemical compounds used in the treatment of cancer. Analyzing the dependence of the synergistic effect on the acting temperature after its simultaneous application with ionizing radiation or cisplatin, the existence of an optimal temperature ensuring the greatest synergistic interaction was shown for cultured mammalian and yeast cells. The universal regularities of the manifestation of synergism, independent on the agents, biological objects and tests used, are noted. The greatest synergy is observed with the simultaneous application of agents. The synergism recorded as a result of the combined effects of two factors is observed only with a certain ratio of the effects induced by each agent. Synergism depends on the intensity of the factors used — the current temperature, the dose rate of ionizing radiation or the concentration of chemical agents. These universal patterns have been demonstrated for pro- and eukaryotic cells, including oncological origin. The existence of universal patterns of synergism indicates the need to develop a new paradigm and theoretical model of synergism, which should take into account the identified patterns. An original biophysical concept of synergistic interaction is proposed. Concrete results are presented that demonstrate the possible ways of using the ideas of synergism in oncology by achieving the greatest synergistic enhancement ratio for the combined effects of various physical and chemical agents. It is concluded that the knowledge and the application of the ideas and general patterns of synergy described in this paper can be useful for specialists using the simultaneous action of various agents to optimize combined treatment methods in modern oncology.

Keywords:
synergism, oncology, hyperthermia, cisplatin, ionizing radiations, mathematical model

For citation
Evstratova E.S., Petin V.G. Synergistic ideas in oncology: prospects for practical implementation. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(2): 82-91. https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-8

For correspondence
Ekaterina S. Evstratova – Cand. Sci. (Biol.), head of the Department, head of the Department of regenerative technologies and biofabrication National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation.
Address: 4 Korolev str., Obninsk 249036, Russian Federation
E-mail: ekevs7240@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3821-611X
SPIN: 1922-6348, AuthorID: 736646

Information about funding. No funding of this work has been held.
Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Received 04.08.2019, Review (1) 28.03.2020, Review (2) 06.04.2020, Accepted 24.06.2020

АКТУАЛЬНОСТЬ

В общем виде синергетику определяют как науку о самоорганизации или возникновении нового качества [1, 2]. Используемый в радиобиологии и радиационной онкологии термин «синергизм» означает «совместное действие» (от греч. «син» — совместно и «эргос» — действие). Многообразие используемых физических факторов и химических агентов обусловливает необходимость исследования общих закономерностей проявления синергизма, не зависящих от применяемых в комбинациях агентов, биологических объектов и тестов. Оценка потенциальной значимости синергетического взаимодействия ионизирующих излучений с гипертермией и химическими ингибиторами восстановления в медицинской радиологии и онкологии остается актуальной и нерешенной проблемой. Известно, что максимальный эффект комбинированного действия двух агентов достигается при их одновременном действии [3, 4]. Увеличение интервала времени между применениями этих агентов приводит к снижению или даже отсутствию синергического эффекта. Данная работа посвящена обзору теоретических возможностей использования идей синергизма в онкологии при одновременном комбинированном действии различных физических и химических агентов.

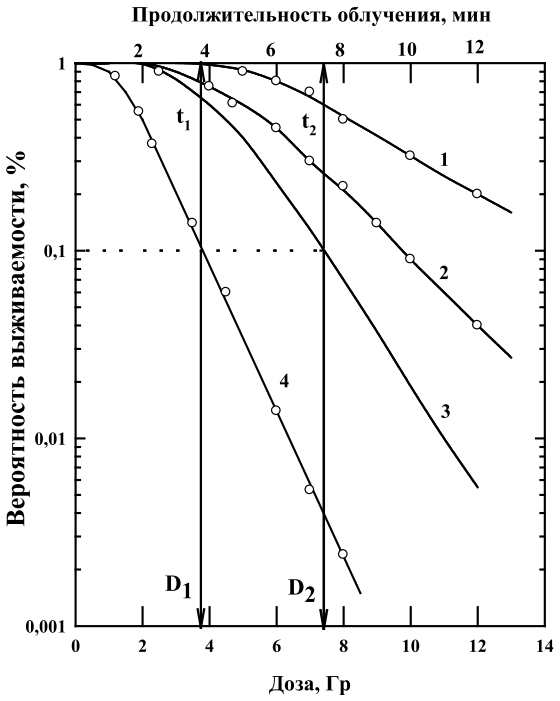

Рис. 1. Пример количественной оценки коэффициента синергического усиления

Fig. 1. Example of quantitative estimation of the synergistic gain coefficient .

Определение синергизма и его количественная оценка

Синергический эффект двух повреждающих агентов наблюдается в случае, если он превышает независимую сумму эффектов от каждого агента [3, 4]. Важно отметить, что при независимом суммировании вероятность эффекта S_Σ определяется произведением вероятностей эффектов, индуцируемых каждым агентом в отдельности: $S_\Sigma = S_1 \cdot S_2$,

где S_1 и S_2 — вероятности биологического эффекта, например, выживаемости клеток после действия каждого из применяемых агентов в отдельности [5]. Это означает, что при независимом действии двух агентов суммарное число повреждений определяется суммой повреждений, индуцированных каждым агентом [6]. Для более четкого понимания синергического взаимодействия на рис. 1 представлен пример количественной оценки коэффициента синергического усиления (далее для простоты — коэффициент синергизма). На этом рисунке приведены полученные экспериментально кривые выживаемости культивируемых клеток млекопитающих HeLa после раздельного действия только гипертермии (43 °C, кривая 1), рентгеновского излучения (250 кВ, 1 Гр/мин, кривая 2), а также после одновременного терморадиационного воздействия (кривая 4). Эти кривые построены на основании усреднения данных, полученных разными авторами и опубликованных в учебнике для радиологов [7]. Кривая 3 — теоретическая кривая, ожидаемая при независимом сложении эффектов ($S_\Sigma = S_1 \cdot S_2$) от ионизирующего излучения S_1 и гипертермии S_2. Для оценки эффективности взаимодействия мы использовали коэффициент синергизма *k* [6], определяемый отношением изоэффективных доз или продолжительностей воздействия на теоретической (кривая 3) и экспериментально полученной кривой выживаемости (кривая 4) $k = t_2/t_1 = D_2/D_1$ (см. рис. 1). Фактически этот коэффициент показывает, во сколько раз уменьшилась доза, необходимая для инактивации клеток при независимом сложении эффектов от каждого агента, по сравнению с изоэффективной дозой, регистрируемой при одновременном применении агентов.

Кривая 1 — кривая зависимости вероятности выживаемости культивируемых клеток млекопитающих HeLa от продолжительности действия гипертермии (43 °C), кривая 2 — кривая зависимости вероятности выживаемости той же линии клеток от дозы рентгеновского излучения (250 кВ, 1 Гр/мин), кривая 4 — кривая зависимости вероятности выживаемости той же линии клеток от дозы ионизирующего излучения (или продолжительности терморадиа-

ционного воздействия). Кривая 3 — теоретическая кривая, ожидаемая при независимом сложении эффектов от гипертермии и ионизирующего излучения. Нижняя ось абсцисс — поглощенная доза, Гр, верхняя ось абсцисс — продолжительность воздействия, мин, ось ординат — вероятность выживаемости клеток.

Примеры синергического взаимодействия

Известно, что повышенные температуры синергически усиливают летальное действие ионизирующего излучения и многих химических соединений, применяемых в лечении онкологических заболеваний [6–9]. Количественные закономерности и механизмы синергического взаимодействия гипертермии с ионизирующими излучениями и лекарственными соединениями детально изучены на клетках различного происхождения [6, 8, 9] и солидных опухолях лабораторных животных [7]. Синергические эффекты регистрируются на целостных организмах как животных [10, 11], так и человека [12–14]. Общие закономерности наблюдавшихся проявлений синергизма для различных объектов отмечались также в публикациях [4, 9, 15]. Резюмируем основные моменты этих наблюдений.

При изучении зависимости синергизма от доз воздействующих факторов и их интенсивности, в соответствии с концептуальными основами синергизма [6, 8, 9, 16, 17], должна регистрироваться максимальная эффективность взаимодействия. Эта закономерность наблюдалась и хорошо воспроизводилась для клеток про- и эукариот при комбинированном действии гипертермии с ионизирующим излучением, ультрафиолетовым светом, ультразвуком и различными химическими агентами. На этом основании был сделан вывод, что с увеличением действующей температуры коэффициент синергизма возрастал, достигал максимального значения, а затем уменьшался. Аналогичный вывод на уровне животных был сделан в работе [10]. В этой работе, посвященной нагреву кроликов при одновременном действии микроволн и повышенной температуры окружающей среды, коэффициент синергизма достигал очень высокого значения (k = 12), показывая, что продолжительность одновременного действия повышенной температуры и СВЧ-излучения уменьшалась в 12 раз по сравнению с этим параметром, ожидаемым при независимом сложении эффектов от каждого агента.

Известно, что радон и его короткоживущие продукты α-распада считаются важными источниками воздействия естественной радиоактивности. Синергетическое взаимодействие между курением табака и радоном является реальной проблемой для человека [12–14, 18]. Поэтому представляют интерес результаты работ [9, 19], в которых представлено математическое описание и прогноз летальных и канцерогенных эффектов после совместного действия гипертермии с ионизирующим излучением, УФ-светом и ультразвуком. Предложенная в этих работах математическая модель прогнозировала максимальную эффективность синергетического взаимодействия. Модель предполагает, что проявления синергизма следует ожидать за счет образования дополнительных канцерогенных повреждений, возникающих в результате взаимодействия субповреждений, вызванных рассматриваемыми агентами. Результаты предсказаний модели были проверены путем сравнения с экспериментальными данными [4, 6, 8–10].

Общие закономерности и механизмы синергических взаимодействий

Выявлены некоторые общие закономерности синергических взаимодействий [6, 9], не зависящие от применяемых агентов, биологических объектов и тестов. Наиболее существенные из них можно сформулировать следующим образом. Синергизм, наблюдаемый в результате комбинированных воздействий двух факторов, регистрируется лишь при определенном соотношении эффектов, индуцированных каждым агентом. Наиболее интересная закономерность проявления эффектов синергизма заключается в экспериментальном наблюдении, что существуют критерии, обеспечивающие достижение максимального синергического эффекта [16]. Интересно, что эффективность одновременного комбинированного действия зависит от интенсивности применяемых факторов [2, 17, 20]. Например, для обеспечения оптимального соотношения одновременного терморадиационного воздействия при уменьшении мощности дозы (или интенсивности других агентов) необходимо снизить действующую температуру, и наоборот. Эти универсальные закономерности продемонстрированы для про- и эукариотических клеток, в том числе онкологического происхождения [7–9]. Эти же закономерности продемонстрированы на лабораторных животных и людях при одновременном действии различных физических и химических факторов [10, 12–14, 18]. Значимость этих эффектов неоднократно подчеркивалась в работах [21, 22].

Некоторые исследователи полагали, что ингибирование восстановления в результате комбинированных воздействий можно рассматривать как причину взаимного усиления двух действующих агентов [7]. Известно, что процесс восстановления описывается двумя параметрами: необратимый

компонент радиационного повреждения и константа восстановления, характеризующая вероятность восстановления в единицу времени [9]. Количественная оценка этих параметров после различных комбинированных воздействий показала, что константа восстановления не зависит от условий комбинированных воздействий [23–25]. Это означает, что механизм синергического взаимодействия не связан с нарушением самого процесса восстановления. Альтернативный механизм синергического взаимодействия обусловлен формированием в условиях комбинированных воздействий более «тяжелых» необратимых повреждений, от которых клетка неспособна восстанавливаться. Опубликованы многочисленные результаты, показывающие, что снижение как скорости, так и объема восстановления обусловлены формированием необратимых повреждений [24, 25], а не нарушением самого процесса восстановления.

Существование универсальных закономерностей синергизма указывает на необходимость разработки новой парадигмы и теоретической модели синергизма, которая должна учитывать выявленные закономерности. Была предложена оригинальная биофизическая концепция синергетического взаимодействия — синергизм обусловлен формированием дополнительных эффективных повреждений, возникающих в результате взаимодействия субповреждений, которые сформированы обоими агентами, но не проявляются при их раздельном применении [4, 9, 19]. Эти субповреждения считаются неэффективными после применения каждого агента в отдельности.

Описание экспериментальных работ

Опубликованы обширные данные об инактивации клеток млекопитающих (клетки яичника китайского хомячка Chinese hamster ovary (CHO)) после раздельного применения гипертермии, ионизирующего излучения и цисплатина [7], а также после одновременного действия гипертермии с ионизирующим излучением или цисплатином. Цисплатин в настоящее время широко применяется в онкологии как противоопухолевое средство [21, 22]. Данные по синергическому взаимодействию гипертермии с ионизирующим излучением или цисплатином получены также для диплоидных дрожжевых клеток [23–25]. Используя усредненные результаты, представленные в работах [7, 23–25], можно рассчитать зависимость коэффициента синергического усиления после одновременного действия гипертермии с ионизирующим излучением или с цисплатином для клеток CHO. Результаты приведены в таблице 1. Ранее такая оценка не проводилась. Видно, что для клеток млекопитающих после одновременного действия ионизирующего излучения и повышенных температур (37–41 °C) коэффициент синергического усиления плавно увеличивался от 1,0 до 3,7 и затем уменьшался до 1,4 с увеличением действующей температуры до 42 °C. Авторы работ [7, 9] отмечают, что при более высоких температурах гибель клеток обусловлена в основном действующей температурой, а не ионизирующим излучением, поэтому синергическое взаимодействие этих агентов практически отсутствовало при более высоких температурах. Более четко максимальный эффект синергического усиления выявлялся после одновременного дей-

Таблица 1. Зависимость коэффициента синергизма одновременного применения гипертермии (T,°C) с ионизирующим излучением (k_1) или цисплатином (k_2). Для клеток млекопитающих использовали рентгеновское излучение (250 кВ; 0,033 Гр/мин), концентрация цисплатина 3 мкМ. Для дрожжевых клеток применяли γ-кванты ^{60}Co (10 Гр/мин), концентрация цисплатина 0,25 мг/мл
Table 1. Dependence of the coefficient of synergy of simultaneous use of hyperthermia (T, °C) with ionizing radiation (k_1) or cisplatin (k_2). X-ray radiation (250 kV; 0.033 G/min) and cisplatin concentration of 3 microns were used for mammalian cells. For yeast cells, 60Co g- quanta (10 G/min) were used, with a cisplatin concentration of 0.25 mg/ml

Клетки млекопитающих CHO / Mammalian cells CHO						
T, °C	37	38	39	40	41	42
k_1	1,0±0,1	1,1±0,2	1,3±0,2	1,5±0,3	3,7±0,5	3,5±0,4
k_2	1,5±0,2	2,5±0,2	3,6±0,3	3,1±0,3	2,0±0,2	1,4±0,1
Диплоидные дрожжи *Saccharomyces cerevisiae*, штамм XS800 / Diploid yeast *Saccharomyces cerevisiae*, strain XS800						
T, °C	42,5	45	47,5	50	52,5	55
k_1	1,0±0,1	1,6±0,1	1,8±0,2	2,0±0,2	1,8±0,3	1,0±0,1
k_2	1,0±0,1	1,4±0,1	1,6±0,2	1,8±0,2	2,0±0,2	1,4±0,1

ствия цисплатина и гипертермии (см. табл. 1). Другими словами, представленные данные демонстрируют существование оптимального соотношения действующих агентов, прогнозируемое математической моделью синергизма [9, 19].

Для демонстрации общности выявленных закономерностей были использованы диплоидные дрожжевые клетки *Saccharomyces cerevisiae* (штамм XS800), которые в стационарной стадии роста подвергали одновременному действию гипертермии с ионизирующим излучением (γ-кванты ^{60}Co, 10 Гр/мин) или препаратом цисплатин различных концентраций. Детали методов культивирования, определения выживаемости и статистической обработки описаны ранее [15, 23–25]. В таблице 1 приведены значения коэффициентов синергизма после одновременного действия гипертермии с ионизирующим излучением (k_1) или цисплатином (k_2) на диплоидных дрожжевых клетках *Saccharomyces cerevisiae*. Данные, приведенные в таблице 1, демонстрируют существование оптимальной температуры, обеспечивающей наиболее эффективное синергическое взаимодействие: k_1 = 2 при температуре 50 °C, k_2 = 2 при температуре 52 °C. Существование оптимального значения температуры при комбинированных воздействиях продемонстрировано и для других клеточных систем и воздействующих агентов [6, 9, 16].

Другой универсальной закономерностью проявления синергизма является его зависимость от интенсивности применяемых агентов. Для дрожжевых клеток было показано, что при фиксированной действующей температуре существуют оптимальная мощность дозы ионизирующего излучения или интенсивность УФ-света, обеспечивающие максимальное синергическое взаимодействие [17]. Было доказано теоретически и подтверждено экспериментально, что при уменьшении интенсивности одного из применяемых агентов следует уменьшить и интенсивность другого фактора для обеспечения максимального синергического взаимодействия при их одновременном действии [4]. Используя данные для клеток млекопитающих, опубликованные в учебнике для радиологов [7], были рассчитаны кривые зависимости коэффициента синергизма от температуры, при которой происходило облучение [4, 9]. Оказалось, что эти кривые смещаются в область более низких температур с уменьшением мощности дозы ионизирующего излучения. Например, для клеток китайского хомячка двукратное усиление эффекта (k = 2,0) одновременного действия гипертермии и ионизирующего излучения достигалось для мощностей доз ионизирующего излучения 3,6, 0,12 и 0,033 Гр/мин при температурах 43, 41 и 40,5 °C соответственно. Это означает, что для достижения того же самого синергического эффекта с уменьшением мощности дозы необходимо уменьшать температуру, при которой происходит облучение, для обеспечения того же самого коэффициента синергизма. Аналогичная закономерность подтверждается и в экспериментах с диплоидными дрожжевыми клетками [4, 9] — при уменьшении мощности дозы ионизирующего излучения от 250 до 25, 10 и 5 Гр/мин для обеспечения максимального синергического эффекта необходимо было уменьшать действующие температуры, при которых происходило облучение, от 54 до 52,5, 50 и 48 °C соответственно.

Представляло интерес проанализировать, сохранится ли выявленная закономерность для синергического взаимодействия лекарственных соединений и гипертермии. В качестве примера мы выбрали одновременное действие цисплатина и гипертермии. При действии химических агентов дозой может служить продолжительность действия, в то время как аналогом интенсивности будет концентрация химических препаратов. Действительно, с увеличением дозы ионизирующего излучения возрастает число радиационных повреждений, а мощность дозы влияет на скорость формирования этих повреждений [15]. В случае применения химических соединений с ростом продолжительности их действия увеличивается число формируемых ими повреждений, а изменение концентрации препаратов влияет на скорость их формирования. Тогда можно ожидать, что уменьшение концентрации цисплатина должно сопровождаться соответствующим уменьшением действующей температуры для сохранения какого-либо фиксированного значения синергического эффекта. Такая зависимость рассчитана для культивируемых клеток китайского хомячка на основании данных, опубликованных ранее [4, 9, 17, 20]. Показано, что с уменьшением концентрации цисплатина с 12 до 6 и 3 мкМ для обеспечения коэффициента синергизма k = 3,0 необходимо было уменьшать действующую температуру от 40,8 до 39,6 и 38,0 °C соответственно. Похожие результаты были получены и для диплоидных дрожжевых клеток — при снижении концентрации цисплатина с 835 до 167 мкмоль/л для обеспечения максимального синергического эффекта необходимо было уменьшать действующую температуру, при которой происходило облучение, от 52,5 до 50,5 °C соответственно. Эти данные показывают, что чем меньше концентрация цисплатина, тем меньшее значение применяемой температуры будет обеспечивать заданное значение коэффициента синергизма. Отметим, что зависимость синер-

гизма от интенсивности применяемых агентов была продемонстрирована ранее и для других клеточных систем [4, 9] и животных [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описания работ, приведенных в данном обзоре, демонстрируют существование оптимального соотношения действующих агентов для достижения максимального синергического взаимодействия при их одновременном применении. Например, в работах [4, 6, 9, 15, 16] было показано существование оптимальных температур, при которых достигается максимальный синергизм при одновременном воздействии инактивирующих агентов на клетки различного происхождения. Эта закономерность является универсальной, поскольку ее проявление не зависело от применяемых агентов, биологических объектов и тестов. Было отмечено, что механизм синергизма обусловлен формированием дополнительных летальных повреждений за счет взаимодействия некоторых субповреждений, формируемых параллельно с эффективными летальными повреждениями [9]. Эти субповреждения не являются эффективными при раздельном применении агентов [16]. Существование максимального синергического взаимодействия при одновременном действии различных агентов, в том числе гипертермии с ионизирующим излучением или цисплатином, можно объяснить следующим образом. Увеличение синергизма с действующей температурой обусловлено повышенным формированием термических повреждений и соответствующих им термических субповреждений, ответственных за синергизм. В соответствии с математической моделью синергизма [9] максимум синергического взаимодействия достигается при равенстве субповреждений от гипертермии и ионизирующего излучения или цисплатина. Дальнейшее уменьшение коэффициента синергического усиления с повышением температуры обусловлено увеличением термических повреждений и уменьшением соответствующих субповреждений, сформированных ионизирующим излучением или цисплатином. Это уменьшение связано с сокращением продолжительности действия применяемых агентов за счет подавляющего инактивирующего действия гипертермии.

Вторая универсальная закономерность проявления синергизма заключается в его зависимости от интенсивности физических факторов или концентрации химических агентов при фиксированной действующей температуре. Эта закономерность продемонстрирована ранее для различных объектов и применяемых агентов [6, 10, 17, 20]. Показано, что с увеличением концентрации химических агентов коэффициент синергического усиления вначале возрастает, достигает максимального значения, а затем снова уменьшается. Существование максимального синергического взаимодействия гипертермии с цисплатином подтверждено для культивируемых клеток китайского хомячка и диплоидных дрожжевых клеток на основании ранее опубликованных данных для одновременного действия гипертермии с цисплатином [4, 9, 23]. Можно использовать базовые представления математической модели синергизма [9, 19] для интерпретации существования оптимальной концентрации препарата, обеспечивающей максимум синергического взаимодействия с гипертермией. Отсутствие синергического взаимодействия или его небольшая эффективность при низких значениях концентраций цисплатина может быть следствием большого числа повреждений от гипертермии при значительно меньшем вкладе цисплатина в инактивацию клеток. Максимальный синергический эффект наблюдается при равенстве субповреждений от каждого агента. При дальнейшем повышении концентрации цисплатина образуется большее число летальных повреждений от химического фактора и соответствующих им субповреждений, ответственных за синергизм, поэтому эффективность синергического взаимодействия значительно уменьшается из-за отсутствия равенства субповреждений от каждого агента.

Опубликованные ранее результаты [6, 9, 23–25] демонстрируют экспериментальные данные, указывающие на универсальность проявления синергического взаимодействия для клеток различного происхождения, которые не зависят от использованного объекта, природы физических и химических факторов, используемых при комбинированных воздействиях. Нужно отметить, что в современной онкологической практике идеи синергизма практически не используются. Можно полагать, что знание и учет описанных в данной работе общих закономерностей синергизма могут быть полезными для специалистов, использующих одновременное действие различных агентов для оптимизации комбинированных методов лечения в современной онкологии.

Главная эвристическая ценность проведенного обзора заключается в необходимости и принципиальной возможности разработки практических методов одновременного терморадиационного воздействия для реализации максимального синергического эффекта, позволяющего снизить дозу ионизирующего излучения или концентрации химических агентов при лучевой терапии. Идеи

синергизма также могут быть использованы для оптимизации комбинированного применения лекарственных средств в клинической терапии.

В работе отражены результаты исследования, выполненного в ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, который много лет успешно внедряет в клиническую практику собственные экспериментальные методики в области ядерной медицины, лучевой терапии онкологических и неонкологических заболеваний, управления радиочувствительностью опухолевых и нормальных тканей на основе новых знаний о механизмах канцерогенеза [26].

Участие авторов:

Евстратова Е.С. – сбор, анализ и интерпретация данных, обработка материала, подготовка статьи, написание текста, техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций.

Каприн А.Д. – научное редактирование.

Петин В.Г. – сбор, анализ и интерпретация данных, обработка материала, подготовка статьи, написание текста.

Authors contribution:

Evstratova E.S. – data collection, analysis and interpretation, material processing, article preparation, text writing, technical editing, bibliography design, illustrations preparation.

Kaprin A.D. – scientific editing.

Petin V.G. – data collection, analysis and interpretation, material processing, article preparation, text writing.

Список литературы

1. Синергетика. Антология. Под ред. Князевой Е. Н. М.; СПб.: Центр гуманитарных инициатив, 2013, 408 с.

2. Berthoud H-R. Synergy: A Concept in Search of a Definition. Endocrinology. 2013 Nov 1; 154(11): 3974–3977. https://doi.org/10.1210/en.2013–1420

3. Sucher NJ. Searching for synergy in silico, *in vitro* and *in vivo*. Synergy. 2014 Sep 1; 1(1): 30–43. https://doi.org/10.1016/j.synres.2014.07.004

4. Evstratova ES, Petin VG, Zhurakovskaya GP. Synergistic effects and their potential significance for the influence of natural intensities of environmental factors on cell growth. Synergy. 2018; 6: 1–8. https://doi.org/10.1016/j.synres.2017.12.001

5. Гмурман В. Е. Теория вероятностей и математическая статистика. 12-е изд. М: Издательство Юрайт, 2014.

6. Петин В. Г., Морозов И. И. Синергетика факторов окружающей среды. М.: ГЕОС, 2015.

7. Hall EJ, Giaccia AJ. Radiobiology for the Radiologist. Chapters 17, 27, 28. 8th ed. PA: Wolters Kluwer; 2018.

8. Белкина С. В., Петин В. Г. Прогнозирование повышения радиочувствительности клеток млекопитающих при последовательном применении гипертермии и ионизирующего излучения. Российский биотерапевтический журнал. 2014; 3: 65–69.

9. Petin VG, Kim JK. Synergistic Interaction and Cell Responses to Environmental Factors. New York: Nova Sciences Publisher; 2016.

10. Жаворонков Л. П., Петин В. Г. Количественные критерии микроволнового поражения. М.: ГЕОС, 2018.

11. Григорьев Ю. Г., Григорьев О. А. Сотовая связь и здоровье: электромагнитная обстановка, радиобиологические и гигиенические проблемы, прогноз опасности. 2-е издание, М.: Экономика, 2016.

12. Lantz PM, Mendez D, Philbert MA. Radon, smoking, and lung cancer: the need to refocus radon control policy. Am J Public Health. 2013; 103(3): 443–447. https://doi.org/10.2105/AJPH.2012.300926

13. Melloni BBM. Lung cancer in never-smokers: radon exposure and environmental tobacco smoke. Eur Respir J. 2014; 44: 850–852. https://doi.org/10.1183/09031936.00121314

14. Torres-Durán M, Barros-Dios JM, Fernández-Villar A, Ruano-Ravina A. Residential radon and lung cancer in never smokers. A systematic review. Cancer Lett. 2014; 345(1): 21–26. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.12.010

15. Пронкевич М. Д., Евстратова Е. С., Белкина С. В., Анохин Ю. Н., Петин В. Г. Сравнение эффектов комбинированных воздействий для дрожжевых клеток и клеток млекопитающих. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2017; 62(6): 21–27. https://doi.org/10.12737/article_5a25317ce480f3.74497732

16. Петин В. Г., Жураковская Г. П. Закономерности проявления максимального синергического взаимодействия. Радиационная биология. Радиоэкология. 2014; 54(6): 589–596. https://doi.org/10.7868/S0869803114060101

17. Петин В. Г., Жураковская Г. П. Влияние интенсивности действующих агентов на проявление синергического взаимодействия. Радиационная Биология. Радиоэкология. 2015; 55(6): 596–606. https://doi.org/10.7868/S0869803115060107

18. Meenakshi C., Mohankumar M. N. Synergistic effect of radon in blood cells of smokers — An *in vitro* study. Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 2013; 757(1): 79–82. https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2013.06.018

19. Жураковская Г. П., Петин В. Г. Принципы математического моделирования комбинированных воздействий в биологии и медицине (обзор литературы). Радиация и Риск. 2015; 24(1): 61–73.

20. Евстратова Е. С., Петин В. Г. Биофизическая интерпретация зависимости синергизма от интенсивности применяемых агентов. Биофизика. 2018; 63(6): 1186–1194. https://doi.org/10.1134/S0006302918060182

21. Каприн А. Д., Мардынский Ю. С. Терапевтическая радиология: национальное руководство. Глава 4. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.

22. Helena CB, Clemens B, Zandvliet MMJM, Moonen CTW, Deckers R. Combination of chemotherapy, radiotherapy and hyperthermia *in vitro*. Synergy. 2019; 9: 100052. https://doi.org/10.1016/j.synres.2019.100052

23. Евстратова Е. С., Петин В. Г. Влияние цисплатина на радиочувствительность и восстановление дрожжевых клеток. Радиационная биология. Радиоэкология. 2013; 53(6): 598–603. https://doi.org/10.7868/S0869803113060040

24. Евстратова Е. С., Петин В. Г. Повышение радиочувствительности клеток при ингибировании их способности

восстанавливаться от потенциально летальных радиационных повреждений. Цитология. 2015; 57(6): 422–427.
25. Evstratova ES, Kim J-H, Lim Y-K, Kim JK, Petin VG. Chemical inhibition of cell recovery after irradiation with sparsely and densely ionizing radiation. J Rad Industry. 2016; 10(4): 199–204.
26. Каприн А. Д., Галкин В. Н., Жаворонков Л. П., Иванов В. К., Иванов С. А., Романко Ю. С. Синтез фундаментальных и прикладных исследований — основа обеспечения высокого уровня научных результатов и внедрения их в медицинскую практику. Радиация и риск. 2017; 26(2): 26–40. https://doi.org/10.21870/0131–3878–2017–26–2-26–40

References

1. Synergetic. Anthology. Ed by Knyazeva E. N. M.; SPb.: Tsentr gumanitarnykh initsiativ, 2013, 408 p. (In Russian).
2. Berthoud H. R. Synergy: a concept in search of a definition. Endocrinology. 2013; 154: 3974–3977. https://doi.org/10.1210/en.2013–1420
3. Sucher NJ. Searching for synergy in silico, *in vitro* and *in vivo*. Synergy. 2014; 1: 30–43. https://doi.org/10.1016/j.synres.2014.07.004
4. Evstratova ES, Petin VG, Zhurakovskaya GP. Synergistic effects and their potential significance for the influence of natural intensities of environmental factors on cell growth. Synergy. 2018; 6: 1–8. https://doi.org/10.1016/j.synres.2017.12.001
5. Gmurman VE. Theory of Probability and Mathematical Statistics. 12th ed. Moscow: Yurayt Publishing House, 2014. (In Russian).
6. Petin VG, Morozov II. Synergy of environmental factors. Moscow: GEOS, 2015. (In Russian).
7. Hall EJ, Giaccia AJ. Radiobiology for the Radiologist. Chapters 17, 27, 28. 8th ed. PA: Wolters Kluwer; 2018.
8. Belkina SV, Petin VG. Prognosis of the Mammalian Cells Radiosensitivity increase under sequential action of hyperthermia and ionizing radiation. Russian Journal of Biotherapy. 2014; 3: 65–69. (In Russian).
9. Petin VG, Kim JK. Synergistic Interaction and Cell Responses to Environmental Factors. New York: Nova Sciences Publisher; 2016.
10. Zhavoronkov LP, Petin VG. Quantitative criteria for microwave damage. Moscow: GEOS; 2018. (In Russian).
11. Grigor'ev YuG, Grigor'ev OA. Cellular communications and health: electromagnetic environment, radiobiological and hygienic problems, hazard prediction. 2nd edition, Moscow: Economy; 2016. (In Russian).
12. Lantz PM, Mendez D, Philbert MA. Radon, smoking, and lung cancer: the need to refocus radon control policy. Am J Public Health. 2013; 103(3): 443–447. https://doi.org/10.2105/AJPH.2012.300926
13. Melloni BBM. Lung cancer in never-smokers: radon exposure and environmental tobacco smoke. Eur Respir J. 2014; 44: 850–852. https://doi.org/10.1183/09031936.00121314
14. Torres-Durán M, Barros-Dios JM, Fernández-Villar A, Ruano-Ravina A. Residential radon and lung cancer in never smokers. A systematic review. Cancer Lett. 2014; 345(1): 21–26. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.12.010
15. Pronkevich MD, Evstratova ES, Belkina SV, Anokhin YuN, Petin VG. Comparison of the Combined Effect of Hyperthermia with Ionizing Radiation or Cisplatin on Yeast and Mammalian Cells. Medical Radiology and Radiation Safety. 2017; 62(6): 21–27. (In Russian). https://doi.org/10.12737/article_5a25317ce480f3.74497732
16. Petin VG, Zhurakovskaya GP. Regularities of the highest synergistic interaction display. Radiation Biology. Radioecology. 2014; 54(6): 589–596. (In Russian). https://doi.org/10.7868/S0869803114060101
17. Petin VG, Zhurakovskaya GP. Effect of intensity of acting agents on the manifestation of synergistic interaction. Radiation Biology. Radioecology. 2015; 55(6): 596–606. (In Russian). https://doi.org/10.7868/S0869803115060107
18. Meenakshi C, Mohankumar MN. Synergistic effect of radon in blood cells of smokers — An *in vitro* study. Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 2013; 757(1): 79–82. https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2013.06.018
19. Zhurakovskaya GP, Petin VG. Principles of matimatical modeling of combined effects in biology and medicine. Review of the literature. Radiation and Risk. 2015; 24(1): 61–73. (In Russian).
20. Evstratova ES, Petin VG. Biophysical Interpretation of the Dependence of Synergy on the Intensity of the Applied Agents. Biophysics. 2018; 63(6): 1186–1194. (In Russian). https://doi.org/10.1134/S0006302918060182
21. Kaprin AD, Mardynskij YuS. Therapeutic radiology: national leadership. Chapter 4. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. (In Russian).
22. Helena CB, Clemens B, Zandvliet MMJM, Moonen CTW, Deckers R. Combination of chemotherapy, radiotherapy and hyperthermia *in vitro*. Synergy. 2019; 9: 100052. https://doi.org/10.1016/j.synres.2019.100052
23. Evstratova ES, Petin VG. Cisplatin influence on the radiosensetivity and recovery of yeast cells. Radiation Biology. Radioecology. 2013; 53(6): 598–603. (In Russian). https://doi.org/10.7868/S0869803113060040
24. Evstratova ES, Petin VG. Increase in Cell Radiosensitivity After Inhibition of Cell Ability to Recover from Potentially Lethal Radiation Damage. Cell and Tissue Biology. 2015; 57(6): 422–427. (In Russian).
25. Evstratova ES, Kim J-H, Lim Y-K, Kim JK, Petin VG. Chemical inhibition of cell recovery after irradiation with sparsely and densely ionizing radiation. J. Rad. Industry. 2016; 10(4): 199–204.
26. Kaprin AD, Galkin VN, Zhavoronkov LP, Ivanov VK, Ivanov SA, Romanko YuS. Synthesis of basic and applied research is the basis of obtaining high-quality findings and translating them into clinical practice. Radiation and risk. 2017; 26(2): 26–40. (In Russian). https://doi.org/10.21870/0131–3878–2017–26–2-26–40

Информация об авторах:

Евстратова Екатерина Сергеевна* – к.б.н., заведующая отделением, заведующая отделением регенеративных технологий и биофабрикации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3821-611X, SPIN: 1922-6348, AuthorID: 736646, ResearcherID: O-4987-2014, Scopus Author ID: 55370750400

Петин Владислав Георгиевич – д.б.н., профессор, главный научный сотрудник МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6435-6917, SPIN: 9731-4751, AuthorID: 80686, ResearcherID: O-4609-2014, Scopus Author ID: 7005955046

Information about authors:

Ekaterina S. Evstratova* – Cand. Sci. (Biol.), head of the Department, head of the Department of regenerative technologies and biofabrication National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3821-611X, SPIN: 1922-6348, AuthorID: 736646, ResearcherID: O-4987-2014, Scopus Author ID: 55370750400

Vladislav G. Petin – Dr. Sci. (Biol.), Professor, chief research worker, A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6435-6917, SPIN: 9731-4751, AuthorID: 80686, ResearcherID: O-4609-2014, Scopus Author ID: 7005955046