

ВЛИЯНИЕ ОСМОЛИТОВ НА ПОРАЖАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ, ГИПЕРТЕРМИИ, СВЧ-ИЗЛУЧЕНИЯ И УЛЬТРАЗВУКА

© И. И. Морозов, В. Г. Петин,¹ А. В. Хрячкова

Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба,
филиал ФГБУ «НМИРЦ» Министерства здравоохранения РФ, Обнинск, 249036;
¹ электронный адрес: vgetin@yahoo.com

Приводятся новые данные о влиянии осмолитов (NaCl, глицерина) на поражающее действие ионизирующего излучения, гипертермии, СВЧ-излучения и ультразвука, регистрируемое в опытах с бактериальными клетками. Выявлены некоторые общие закономерности проявления защитного действия использованных осмолитов. Защитное действие осмолитов от используемых поражающих факторов (антагонистическое взаимодействие) может регистрироваться лишь в пределах определенного диапазона «доз» применяемых факторов, внутри которого имеется оптимум, обеспечивающий максимальный эффект. Показано, что для обеспечения максимального антагонизма при увеличении интенсивности одного из агентов требуется соответствующее изменение интенсивности другого фактора, участвующего во взаимодействии. Сделан вывод о том, что наряду с повреждениями ДНК мембранные структуры и система осмотического гомеостаза могут являться еще одной критической мишенью поражения клеток при комбинированном действии различных факторов окружающей среды.

Ключевые слова: осмолиты, бактериальные клетки, ионизирующее излучение, гипертермия, СВЧ-излучение, ультразвук, комбинированные воздействия.

Принятые сокращения: СВЧ — сверхвысокая частота, УФ-излучение — ультрафиолетовое излучение.

При комбинированных воздействиях могут регистрироваться аддитивные, синергические и антагонистические взаимодействия. Описано существование универсальных закономерностей проявления синергизма, которые не зависят от природы применяемых агентов, биологических объектов и тестовых систем (Петин и др., 2012). Прежде всего, синергическое взаимодействие может не наблюдаться при любых, случайно выбранных параметрах действующих агентов. Например, синергическое взаимодействие в результате одновременного применения гипертермии и различных физических или химических агентов регистрируется лишь в некотором диапазоне действующих температур. Внутри этого диапазона можно указать оптимальную температуру, при которой регистрируется максимальный синергизм. И наконец, результат применения комбинированных воздействий зависит от интенсивности действия применяемых агентов — если она уменьшается для одного из факторов, ее следует понизить и для другого для сохранения величины максимального синергизма. Не исключено, что подобные универсальные закономерности могут регистрироваться и в случае антагонистического взаимодействия агентов.

Действительно, на клетках китайского хомячка показана зависимость радиопротекторных свойств поваренной соли от концентрации раствора (Raaphorst, Kruuv, 1976). Аналогичные закономерности наблюдали и для

растворов KCl, CaCl₂, NH₄OH, сахарозы и DMSO со смешением экстремумов в зависимости от концентрации использованных препаратов (Raaphorst, Kruuv, 1976, 1977; Raaphorst et al., 1977; Maurice, Ferraris, 2008). Похожие результаты были получены и при воздействии других физических факторов. Например, чувствительность клеток китайского хомячка V-79 к ультрафиолетовому (УФ) излучению (Romano et al., 1979) и гипертермии (Lin et al., 1981) в присутствии гипотонических растворов NaCl, KCl и глицерина повышается, а в случае гипертонических — значительно понижается. Влияние этих растворов на выживаемость клеток было подтверждено для различных микроорганизмов. Так, несколько исследовательских групп наблюдали радиозащитное действие 8.4%-ного раствора глицерина на бактериях *Escherichia coli*, облученных УФ-светом, рентгеновским (Peak, Peak, 1980, 1984) и гамма-излучениями (Bonura, Smith, 1976). Более того, осмолиты оказывали влияние на радиозащитное действие при изучении *in vivo* (Babicová et al., 2013). Однако в этих работах диапазон изменения концентрации раствора глицерина был небольшим.

Известно, что максимум эффективности действия радиопротекторов проявляется лишь при их оптимальной концентрации (Raaphorst, Kruuv, 1976, 1977; Romano et al., 1979; Рождественский, 1985; Bishayee et al., 2000; Ormsby et al., 2014). Эффективность аноксической защиты также зависит от мощности дозы ионизирующей радиации

ации (Бычковская, Очинская, 1964; Ling et al., 1985). Эти и некоторые другие фрагментарные данные показывают, что для проявлений антагонистических взаимодействий могут быть характерны закономерности, сходные с перечисленными закономерностями синергических взаимодействий. Однако ни в одной из перечисленных работ на клетках *E. coli*, различающихся по их способности восстанавливаться от радиационных повреждений, не были изучены общие закономерности защитного действия осмолитов — веществ, влияющих на передвижение воды в клетке и поддерживающих водный баланс, — от поражающего действия ионизирующего излучения, гипертермии, СВЧ-излучения и ультразвука. Этой проблеме и посвящена данная работа.

Материал и методика

В работе использованы бактериальные клетки *E. coli*, штамм В/г, устойчивый к действию ионизирующего и УФ-излучений, а также гиперчувствительный к действию этих факторов из-за нарушения процессов репарации ДНК штамм *E. coli* В_{s-1}, (*hcr⁻ exr⁺ fil⁺*). В экспериментах использовали клетки в стационарной стадии роста, концентрация клеток в физиологическом растворе составляла 10⁷ кл./мл. Штаммы инкубировали в течение 18 ч при 37 °С в питательном бульоне, содержащем 1 % пептона (Химмед, Россия), 1 % дрожжевого экстракта (Химмед, Россия) и 0.85 % NaCl (Лабтех, Россия). Клетки облучали γ -квантами ⁶⁰Со на установке «Исследователь» в дозах 90 и 450 Гр, мощность дозы 20 Гр/мин. Источником ультразвука частотой 44 кГц была установка «УЗДН-1», интенсивность 100 Вт/см². Для облучения ультразвуком бактериальную суспензию (5 мл) помещали в емкость, предусмотренную конструкцией прибора. Для воздействия неионизирующим электромагнитным излучением использовали СВЧ-генератор частотой 7 ГГц, работающий в режиме непрерывной генерации, облучение происходило в зоне сформированной волны. Плотность потока энергии, измеренная прибором ПЗ-9, составила 100 мВт/см², а рассчитанная мощность поглощенной дозы равнялась 200 Вт/кг (Petin et al., 2000). При СВЧ-нагреве происходит плавное повышение температуры до некоторого стационарного уровня. В наших экспериментах в пробирки, предварительно прогретые до необходимой температуры (50 или 60 °С), помещали клеточную суспензию, которую сразу подвергали СВЧ-воздействию. Суспензии бактериальных клеток в стеклянных пробирках диаметром 10—12 мм прогревали при различных температурах в водном ультратермостате УТ-15У4.2. Температуру регистрировали электронным термометром (модель ТРЕ-1М, Россия). Эксперименты проведены в широком диапазоне изменения концентраций поваренной соли (0—20 %) и глицерина (0—60%) (Реахим, Россия). Каждый опыт повторяли 3—5 раз. Данные по выживаемости клеток представлены в виде среднего значения и его стандартной ошибки.

Результаты и обсуждение

Оптимальное соотношение осмотических давлений внутриклеточной и внеклеточной сред является одним из важнейших условий, обеспечивающих нормальный структурно-функциональный статус цитоплазматических

мембран и клеточный обмен с внешней средой. Для поддержания этого соотношения в экспериментах с клетками используют различные химические растворы с определенным осмотическим давлением, например раствор NaCl. На рис. 1 представлены результаты наших экспериментов по влиянию водных растворов NaCl различной концентрации на выживаемость бактерий *E. coli* В/г после облучения γ -квантами ⁶⁰Со, воздействия гипертермии, СВЧ-излучения и ультразвука. В этих и последующих экспериментах осмолиты присутствовали в суспензии клеток в момент воздействия физических факторов. Защитное действие этих соединений проявлялось только при условии их присутствия в процессе одновременного комбинированного применения осмолитов и изученных физических факторов, поскольку перенос клеток в растворы соединений после нагрева вызывал отмирание клеток. Хлорид натрия и глицерин в изученном диапазоне концентраций не оказывали влияния на жизнеспособность бактерий, а эффективность инактивирующего действия самих факторов отмечена на рисунках при концентрации осмолитов, равной нулю.

Аналогичные данные были получены и на клетках радиочувствительного мутанта *E. coli* В_{s-1} (рис. 2). Видно, что кривые зависимости выживаемости от концентрации NaCl также имеют куполообразный вид независимо от вида действующих агентов, т. е. клетки погибали при низких и высоких концентрациях осмолита, но гипертонические среды в определенном диапазоне концентраций защищали клетки обоих штаммов от повреждающего действия γ -квантов ⁶⁰Со, гипертермии, СВЧ-излучения и ультразвука. Во всех случаях существовала оптимальная концентрация хлорида натрия, обеспечивающая его максимальное антагонистическое взаимодействие с использованными физическими агентами.

Однотипность реакций клеток на комбинированное действие хлорида натрия с такими разными по своей природе агентами, как ионизирующее излучение, гипертермия, СВЧ-излучение и ультразвук, указывает на существование некоторого общего механизма проявления защитного действия NaCl. Вряд ли чувствительной клеточной мишенью, ответственной за инактивацию клеток при действии таких различных физических факторов, может быть нарушение системы репарации повреждений молекул ДНК, поскольку такие повреждения вносят незначительный вклад в наблюдаемую биологическую реакцию после воздействия гипертермии, СВЧ-излучения и особенно ультразвука. В пользу этой точки зрения свидетельствуют и данные, приведенные на рис. 2 для клеток радио- и термочувствительного мутанта *E. coli* В_{s-1}, дефектного по способности клеток к репарации ДНК. Видно, что и в этом случае кривые зависимости выживаемости от концентрации NaCl имеют куполообразный вид, что указывает на наличие оптимальной концентрации, обеспечивающей максимальную защиту независимо от природы применяемых агентов. Таким образом, можно предположить, что системы восстановления молекул ДНК играют незначительную роль в механизмах защитного действия растворов NaCl.

Известно, что воздействие на клетки агентами различной природы приводит к нарушению проницаемости мембран и к утрате клетками различных внутриклеточных соединений (Конов и др., 1970; Конов, Руденко, 1973), в том числе и за счет повышения внутриклеточного осмотического давления из-за процессов радиационного катаболизма (Кузин, 1973), ульт-

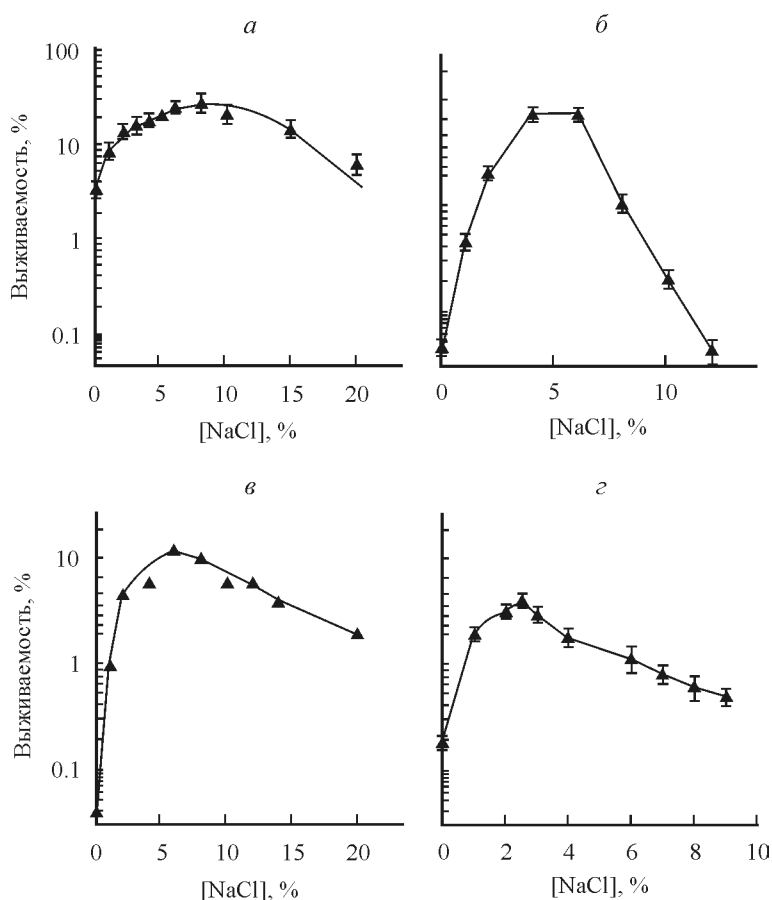


Рис. 1. Влияние водных растворов NaCl различной концентрации на выживаемость бактерий *Escherichia coli* B/t после воздействий физических факторов различной природы.

a — воздействие γ -квантами ^{60}Co в дозе 450 Гр; *б* — воздействие гипертермии при 52 °C в течение 15 мин; *в* — воздействие СВЧ-излучения при 60 °C в течение 60 с; *г* — воздействие ультразвуком 44 кГц в течение 3 мин.

разуковой деполимеризации (Эльпинер, 1973) или термогенной диссоциации слабых полиэлектролитов клеток (Воюцкий, 1960; Ленинджер, 1976). Наблюдавшееся защитное действие хлорида натрия от действия изученных физических факторов можно объяснить зависимостью осмотических свойств клеток от концентрации осмолитов во внеклеточной среде. Среды с повышенным в определенном диапазоне осмотическим давлением

могут компенсировать повышенное осмотическое давление внутри клеток и тем самым снижать цитотоксическое действие ионизирующего излучения, гипертермии, микроволн и ультразвука. Напротив, среды с пониженным осмотическим давлением будут способствовать увеличению поражающего влияния этих факторов. При этом защитное влияние гипертонических сред может реализовываться только в процессе воздействия, а не после

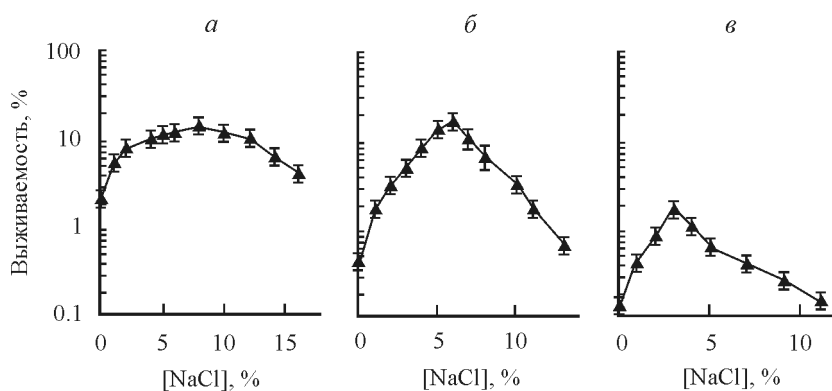


Рис. 2. Влияние водных растворов NaCl различной концентрации на выживаемость бактерий *Escherichia coli* B_{s-1} после воздействий физических факторов различной природы.

a — воздействие γ -квантами ^{60}Co в дозе 90 Гр; *б* — воздействие гипертермии при 52 °C в течение 15 мин; *в* — воздействие ультразвуком 44 кГц в течение 2 мин.

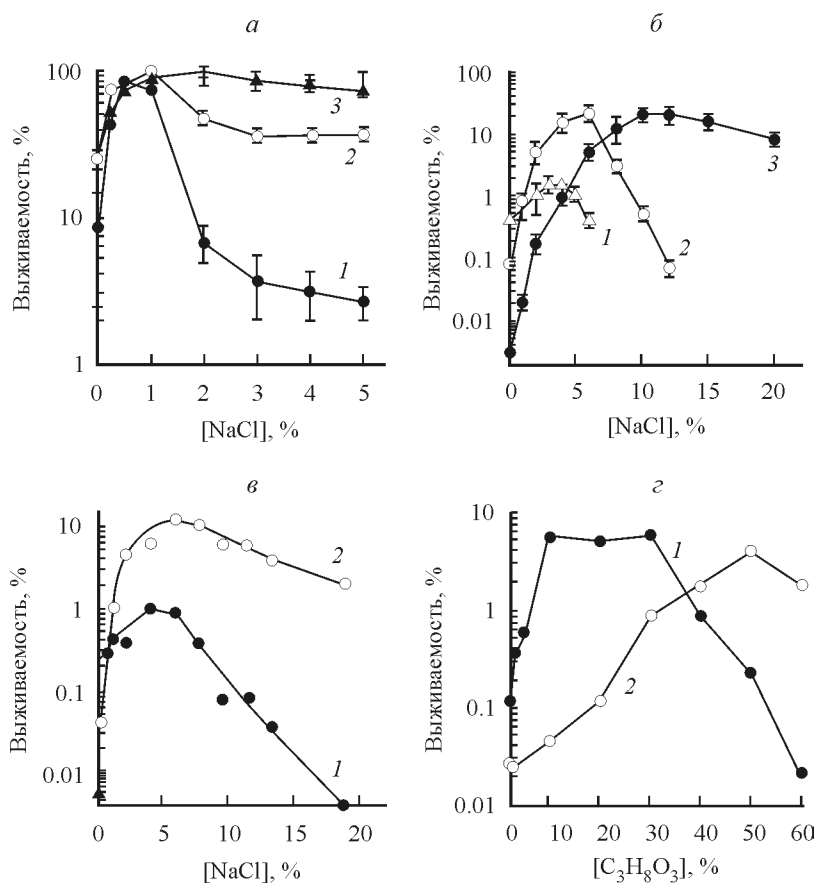


Рис. 3. Зависимость выживаемости бактерий *Escherichia coli* B/r от концентрации осмолитов при температурном воздействии.

a — от концентрации NaCl в клеточных суспензиях при температурах 0 (кривая 1), 20 (кривая 2) и 37 (кривая 3) °С, продолжительность выдерживания 1 ч; *б* — от концентрации NaCl в клеточных суспензиях в процессе термического воздействия при 50 (кривая 1), 52 (кривая 2) и 60 (кривая 3) °С в течение 3 ч при 50 °С, 15 мин при 52 °С и 90 с при 60 °С; *в* — от концентрации NaCl в клеточных суспензиях в процессе СВЧ-прогрева при 50 °С в течение 3 ч (кривая 1) или при 60 °С (кривая 2) в течение 60 с; *г* — от концентрации глицерина в клеточных суспензиях в процессе СВЧ-прогрева при 50 °С в течение 3 ч (кривая 1) или при 60 °С (кривая 2) в течение 60 с.

его завершения, что и наблюдали в описанных экспериментах.

Представляло интерес проверить, будет ли антагонистическое взаимодействие разных факторов зависеть от интенсивности их действия аналогично тому, как это наблюдается для синергизма (Petin, Kim, 2014). Отметим, что при действии гипертермии и химических веществ, в первом приближении, аналогом дозы может служить

Зависимость выживаемости бактерий *Escherichia coli* B_{s-1} от концентрации NaCl в суспензионной среде при температурном воздействии в течение 1 ч

Концентрация NaCl, %	Доля выживших клеток, %	
	0 °С	37 °С
0	20.0 ± 1.8	17.3 ± 2.0
0.25	42.2 ± 3.0	52.5 ± 4.1
0.5	80.0 ± 5.0	73.1 ± 5.5
1.0	77.5 ± 4.1	88.6 ± 4.0
2.0	11.7 ± 1.9	98.9 ± 4.8
3.0	6.0 ± 1.7	87.1 ± 5.8
4.0	3.8 ± 0.8	72.9 ± 4.9
5.0	3.4 ± 0.6	66.0 ± 3.8

продолжительность воздействия, в то время как изменение применяемой температуры или концентрации химического агента указывает на изменение интенсивности этих факторов. Действительно, с увеличением, например, дозы ионизирующего излучения возрастает число радиационных повреждений, а мощность дозы влияет на скорость формирования этих повреждений. В случае действия гипертермии или химических токсикантов с ростом продолжительности их действия увеличивается число формируемых ими повреждений («доза»), а изменение температуры или концентрации препаратов изменяет скорость формирования повреждений («мощность дозы»). Тогда можно ожидать, что уменьшение или увеличение концентрации осмолитов должно сопровождаться соответствующим изменением применяемой температуры для сохранения их максимального защитного эффекта.

При определении зависимости выживаемости бактерий *E. coli* B/r от действующего нагрева в течение 1 ч при 0, 20 и 37 °С и концентрации NaCl (рис. 3, *a*) было установлено, что кривые зависимости выживаемости от концентрации также имеют куполообразный вид. При повышении температуры клеточной суспензии от 20 до 37 °С устойчивость клеток к повышенным концентрациям NaCl несколько увеличивалась. Напротив, при понижении температуры до 0 °С устойчивость бактерий к повышенным

концентрация NaCl значительно понижалась. Видно, что с повышением используемой температуры концентрации хлорида натрия, обеспечивающие максимум защитного действия, увеличивались от 0.5 до 1.0 и 2.0 % для температур 0, 20 и 37 °С соответственно. Аналогичные результаты были получены для чувствительного штамма *E. coli* B_{s-1} (см. таблицу), в этом случае при увеличении температуры от 0 до 37 °С оптимальная для защиты концентрация NaCl также возрастала от 0.5 до 2.0 %.

На рис. 3, б представлены кривые зависимости выживаемости бактерий *E. coli* В/г от концентрации NaCl в суспензионных средах в процессе нагрева при 50 (3 ч), 52 (15 мин) и 60 (90 с) °С. Видно, что независимо от применяемой температуры гипертонические среды в определенных диапазонах концентраций NaCl снижают повреждающее действие нагрева. За пределами этих диапазонов концентраций осмолита эффект термозащиты уменьшается, и имеет место термосенсибилизация клеток, особенно выраженная для температуры 52 °С. Видно, что термозащитное действие NaCl усиливается с повышением температуры. Диапазоны концентраций, в пределах которых проявляется защитное влияние NaCl на термочувствительность бактерий, так же как и значение концентрации с максимальным защитным эффектом, заметно возрастают при увеличении интенсивности теплового воздействия. При этом значения концентрационных максимумов солевой защиты во всех случаях превышают изотоническую величину и равняются 3, 6 и 12 % для 50, 52 и 60 °С соответственно.

Полученные ранее данные (Морозов и др., 1995) о зависимости выживаемости бактерий, облученных микроволнами, от действующей температуры свидетельствуют о большей обратимости повреждений после более интенсивного нагрева. С учетом этих данных можно ожидать, что и в случае микроволнового нагрева при более высокой температуре защита клеток от термических повреждений будет более эффективной. С целью проверки этого предположения проведены опыты, где в качестве фактора защиты жизнеспособности клеток бактерий от термических повреждений, индуцированных СВЧ-нагревом при 50 и 60 °С, были использованы различные концентрации хлористого натрия (рис. 3, в) и глицерина (рис. 3, г). Видно, что во всех случаях имел место выраженный эффект защиты клеток от повреждений. Эффективность защиты клеток с помощью растворов NaCl и глицерина от термических повреждений, индуцированных при разных температурах, зависела от интенсивности термического воздействия. Действительно, величина защитного действия хлорида натрия была большей в процессе СВЧ-нагрева при 60, а не при 50 °С, при этом различались и концентрации соединений, обладающие максимальными защитными свойствами: с увеличением температуры от 50 до 60 °С эти концентрации увеличивались от 5.0 до 7.5 % для NaCl и примерно от 20 (10—30) до 50 % для глицерина.

Данные для бактериальных клеток, представленные на рис. 3 и в таблице, показывают, что антагонистическое взаимодействие используемых осмолитов зависит не только от их концентрации, но и от применяемой температуры, причем с повышением этой температуры максимум защитного действия осмолитов смещается в область их более высоких концентраций. Отметим, что феноменологически очень похожие закономерности наблюдали для синергических взаимодействий после комбинированного действия различных физических факторов и хими-

ческих агентов с гипертермией (Петин и др., 2012; Петин, Анохин, 2014; Петин, Жураковская, 2014; Petin, Kim, 2014). К числу этих закономерностей можно отнести зависимость выраженности синергических эффектов от интенсивности действия тех или иных агентов и существование оптимальной температуры для проявления максимального синергического взаимодействия с ионизирующим излучением, УФ-светом, СВЧ-излучением, ультразвуком и некоторыми химическими соединениями. Эти общие закономерности синергических и антагонистических взаимодействий факторов окружающей среды отнюдь не означают идентичности механизмов их проявления.

Механизмы синергического взаимодействия достаточно подробно обсуждались ранее (Петин и др., 2012; Petin, Kim, 2014), а описанные антагонистические взаимодействия можно объяснить зависимостью осмотических свойств клеток от температуры и концентрации растворенных в суспензии клеток осмолитов. Давно известно, что повышение или понижение температуры клеточной суспензии приводит к соответствующему повышению или понижению внутриклеточного осмотического давления в большей степени, чем в жидкости, окружающей клетки (Воюцкий, 1960). Это объясняется тем фактом, что изменение осмотического давления клеток при изменении температуры клеточной суспензии может быть обусловлено процессами внутримолекулярной и межмолекулярной ассоциации либо диссоциации высокополимерных соединений клеток, поскольку температура влияет на процессы ассоциации и диссоциации. Понижение температуры способствует процессам ассоциации, при повышении температуры, напротив, увеличивается интенсивность процессов диссоциации за счет теплового движения молекул и соответствующего нарушения равенства осмотических давлений внутри и вне клеток. При больших значениях используемых температур повышение внутриклеточного давления выражено в большей степени, поэтому для его компенсации и необходимо применять повышенные значения концентраций осмолитов, что и наблюдали в описанных экспериментах.

В целом полученные данные указывают на то, что наряду с повреждениями ДНК нарушениями мембран и дисбалансом внутри- и внеклеточного давления также являются одними из возможных механизмов повреждения клеток при действии различных факторов окружающей среды.

Список литературы

- Бычкова И. Б., Очинская Г. К. 1964. Изучение «кислородного эффекта» при различных мощностях радиации. Радиационная биология. Радиоэкология. 4 (1): 63—66. (Bychkovskaya I. B., Ochinskaya G. K. 1964. Study of the «oxygen effect» at different dose rate of radiation. Radiat. Biol. Radioecol. 4 (1): 63—66.)
- Воюцкий С. С. 1960. Растворы высокомолекулярных соединений. М.: Госхимиздат. 132 с. (Voyutckij S. S. 1960. The solutions of macromolecular compounds. Moscow: Goshimizdat. 132 p.)
- Конов С. В., Аксентев С. А., Черницкий Е. А. 1970. Кооперативные переходы белков в клетке. Минск: Наука и техника. 202 с. (Konev S. V., Aksentev S. A., Chernitskii E. A. 1970. Cooperative transitions of proteins in cells. Minsk: Nauka i tekhnika. 202 p.)
- Конов С. В., Руденко А. Н. 1973. Проницаемость и теплоустойчивость цитоплазматических мембран дрожжевых клеток. В кн.: Биофизика мембран. Каунас. 340—343. (Konev S. V., Ru-

- denok A. N. 1973. The permeability and the heat resistance of the yeast cell cytoplasmic membrane. In: Membrane biophysics. Kausnas 340—343.)
- Кузин А. М. 1973. Молекулярная радиобиология клеточного ядра. М.: Атомиздат. 208 с. (Kuzin A. M. 1973. Molecular radiobiology of the cell nucleus. Moscow: Atomizdat. 208 p.)
- Ленинджер А. 1976. Биохимия. М.: Мир. 956 с. (Lehninger A. 1976. Biochemistry. Moscow: Mir. 833 p.)
- Морозов И. И., Дубовик Б. В., Петин В. Г. 1995. Клеточные эффекты микроволн тепловой интенсивности. Радиационная биология. Радиоэкология. 35 (1) : 47—52. (Morozov I. I., Dubovik B. V., Petin V. G. 1995. Cellular effects of microwaves of thermal intensity. Radiat. Biol. Radioecol. 35 (1) : 47—52.)
- Петин В. Г., Анохин Ю. Н. 2014. Синергизм одновременного действия гипертермии с физическими и химическими агентами. Мед. физика. 3 (63) : 57—65. (Petin V. G., Anokhin Yu. N. 2014. Synergistic effects of simultaneous action of hyperthermia with physical and chemical agents. Med. Physics. 3 (63) : 57—65.)
- Петин В. Г., Жураковская Г. П. 2014. Закономерности проявления максимального синергического взаимодействия. Радиационная биология. Радиоэкология. 54 (6) : 589—596. (Petin V. G., Zhurakovskaya G. P. 2014. Some general regularities of manifestation of the greatest synergetic interaction. Radiat. Biol. Radioecol. 54 (6) : 589—596.)
- Петин В. Г., Жураковская Г. П., Комарова Л. Н. 2012. Радиобиологические основы синергических взаимодействий в биосфере. М.: ГЕОС. 219 с. (Petin V. G., Zhurakovskaya G. P., Komarova L. N. 2012. Radiobiological basis of synergetic interactions in the biosphere. Moscow: GEOS. 219 p.)
- Рождественский Л. М. 1985. Механизмы радиозащитного эффекта и индикация эффективности радиопротекторов. М.: Энергоатомиздат. 128 с. (Rozhdestvenskii L. M. 1985. Mechanisms of radioprotective effect and indication of the effectiveness of radioprotectors. Moscow: Energoatomizdat. 128 p.)
- Эльпинер И. Е. 1973. Биофизика ультразвука. М.: Наука. 384 с. (Elpiner I. E. 1973. Ultrasound biophysics. Moscow: Nauka. 384 p.)
- Babicová A., Havlínová Z., Hroch M., Řezáčová M., Pejchal J., Vávrová J., Chládek J. 2013. In vivo study of radioprotective effect of NO-synthase inhibitors and Acetyl-L-carnitine. Physiol. Res. 62 : 701—710.
- Bishayee A., Rao D. V., Howell R. W. 2000. Radiation protection by cysteamine against the lethal effects of intracellularly localized Auger electron, α - and β -particle emitting radionuclides. Acta Oncologica. 39 : 713—720.
- Bonura T., Smith K. C. 1976. The involvement of indirect effects in cell-killing and DNA double-strand breakage in γ -irradiated *Escherichia coli* K-12. Int. J. Radiat. Biol. 29 : 293—296.
- Lin P.-S., Kwock L., Hefter K. 1981. Protection of heat induced cytotoxicity by glycerol. J. Cell. Physiol. 108 : 439—443.
- Ling C. C., Spiro I. J., Mitchell J., Stickler R. 1985. The variation of OER with dose rate. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 11 : 1367—1373.
- Maurice B. B., Ferraris J. D. 2008. Intracellular organic osmolytes: function and regulation. J. Biol. Chem. 283 : 7309—7313.
- Ormsby R. J., Lawrence M. D., Blyth B. J., Bexis K., Bezak E., Murley J. S., Grdina D. J., Sykes P. J. 2014. Protection from radiation-induced apoptosis by the radioprotector amifostine (WR-2721) is radiation dose dependent. Cell Biol. Toxicol. 30 : 55—66.
- Peak J. G., Peak M. J. 1980. Protection by glycerol against the biological actions of near-ultraviolet light. Radiat. Res. 83 : 553—558.
- Peak J. G., Peak M. J. 1984. Similar ultraviolet action spectra for the protection by glycerol of transforming DNA against single-strand breaks and inactivation of biological activity. Radiat. Res. 97 : 570—575.
- Petin V. G., Kim J. K. 2014. Synergistic interaction and cell responses to environmental factors. New York: Nova Publ. 337 p.
- Petin V. G., Zhurakovskaya G. P., Kalugina A. V. 2000. Microwave dosimetry and lethal effects in laboratory animals. In: Radio frequency radiation dosimetry and its relationship to the biological effects of electromagnetic fields. Kluwer Acad. Publ. 375—382.
- Raaphorst G. P., Frey H. E., Kruuv J. 1977. Effect of salt solutions on radiosensitivity of mammalian cell. III. Treatment with hypertonic solutions. Int. J. Radiat. Biol. 32 : 109—126.
- Raaphorst G. P., Kruuv J. 1976. Effect of tonicity on radiosensitivity of mammalian cells. Int. J. Radiat. Biol. 29 : 493—500.
- Raaphorst G. P., Kruuv J. 1977. Effect of salt solutions on radiosensitivity of mammalian cells II. Treatment with hypotonic solutions. Int. J. Radiat. Biol. 32 : 89—101.
- Romano S. L., Raaphorst G. P., Dewey W. C. 1979. The effects of various salt and sucrose solutions on the U.V.L. sensitivity of CHO cells. Int. J. Radiat. Biol. 35 : 401—415.

Поступила 9 XI 2016

IMPACT OF OSMOLYTES ON DAMAGING EFFECTS OF IONIZING RADIATION, HYPERTHERMIA, MICROWAVE RADIATION AND ULTRASOUND

I. I. Morozov, V. G. Petin,¹ A. V. Khryachkova

A. F. Tsyb Medical Radiological Research Centre,
Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry
of Health of the Russian Federation, Obninsk, 249036;

¹ e-mail: vgpetin@yahoo.com

Our experiments with bacterial cells have revealed new data on the influence of osmolytes (NaCl, glycerol) on the damaging effects of ionizing radiation, hyperthermia, microwave radiation and ultrasound. Some general regularities of manifestation of the osmolyte protective effect are presented in the paper. It has been found that the protective effect of osmolytes of the used damaging factors (antagonistic interaction) can be detected only within a certain range of «doses» of the agents inside which there is an optimum at which the greatest protective effect is observed. It has been shown that to provide the highest antagonistic effect with an increase in the intensity of one of the agents, a corresponding change in the intensity of the another agent involved in the interaction is required. It is concluded that in addition to DNA damage, membrane damage and osmotic homeostasis system may be considered as another critical target for cell destruction after combined action of various environmental factors.

Key words: osmolytes, bacterial cells, ionizing radiation, hyperthermia, microwave radiation, ultrasound, combined exposure.