

О СМЫСЛЕ ПОНЯТИЯ «ГОРМЕЗИС» И ЕГО МЕСТЕ В ОБЩЕЙ ТЕОРИИ ЗАВИСИМОСТИ ОТВЕТА ОРГАНИЗМА НА ПОТЕНЦИАЛЬНО ВРЕДНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ОТ ЕГО СИЛЫ

В.Г. Панов, И.А. Минигалиева,
Т.В. Бушуева,
Л.И. Привалова, С.В. Клинова,
В.Б. Гурвич, М.П. Сутункова,
Б.А. Кацнельсон

ФБУН «Екатеринбургский медицинский
научный центр профилактики
и охраны здоровья рабочих
промпредприятий» Роспотребнадзора,
620014, г. Екатеринбург, Российская
Федерация

Сферические наночастицы (НЧ) сульфидов кадмия и свинца (диаметр 37 ± 5 нм и 24 ± 4 нм соответственно) оказались цитотоксичными для кардиомиоцитов линии HL-1, о чем свидетельствует снижение АТФ-зависимой люминесценции. Было обнаружено, что наночастицы CdS оказывают гораздо большее цитотоксическое воздействие, чем наночастицы PbS. Учитывая одинаковый диапазон доз, CdS-НЧ уменьшал количество кальциевых пиков. Аналогичный эффект наблюдался и для малых доз PbS-НЧ. Помимо гипертрофии клеток под воздействием определенных доз CdS-НЧ и PbS-НЧ были выявлены дозы, вызывающие уменьшение размеров кардиомиоцитов. Для этих трех результатов мы получили как монотонные функции «доза-реакция» (хорошо аппроксимируемые гиперболической функцией), так и различные варианты немонотонных, для которых мы нашли адекватные математические выражения путем модификации некоторых моделей гормезиса, доступных в литературе. Анализ данных с использованием линейной модели поверхности отклика с перекрестным членом дал еще одно подтверждение ранее установленному постулату о том, что разнообразие типов комбинированного действия, характерных для одной и той же пары токсических веществ, является одним из важных утверждений в общей теории комбинированной токсичности.

Ключевые слова: доза-ответ, наночастицы, эксперимент «in vitro», математическая модель.

Цит: В.Г. Панов, И.А. Минигалиева, Т.В. Бушуева, Л.И. Привалова, С.В. Клинова, В.Б. Гурвич, М.П. Сутункова, Б.А. Кацнельсон. О смысле понятия «гормезис» и его месте в общей теории зависимости ответа организма на потенциально вредное воздействие от его силы. Токсикологический вестник. 2020; 5:2-9

Введение. Известный уже на протяжении почти пяти веков афоризм Парацельса (Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim, 1493-1541) «Sola dosis facit venenum» т.е. «только доза делает яд» (или в более популярной трактовке «только доза делает лекарство ядом и яд лекарством») сформулировал одну из теоретических основ научной токсикологии. То, что сила эффектов действия яда зависит от дозы, является тривиаль-

ным фактом, несомненно известным на эмпирическом уровне задолго до этого как отравителям, так и врачам. Однако Парацельс утверждал (вероятно, впервые), что от дозы принципиально и при том парадоксально зависит также характеристика направленности эффектов действия: от полезной для организма до губительной для него.

В современной научной токсикологии сложная и неоднозначная зависимость ответа организма

Панов Владимир Григорьевич (Panov Vladimir Grigoryevich), к.ф.-м.н., зав. лабораторией математического моделирования в экологии и медицине Института промышленной экологии, ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, г. Екатеринбург, panov@esko.uran.ru;
Минигалиева Ильзира Амировна (Minigalieva Ilzira Amirovna), к.б.н., старший научный сотрудник отдела токсикологии и биопрофилактики ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, г. Екатеринбург, ilzira-minigalieva@yandex.ru;
Бушуева Татьяна Викторовна (Bushueva Tatyana Victorovna), кандидат медицинских наук, заведующий НПО Лабораторно-диагностических технологий ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора России, г. Екатеринбург, bushueva@ymrc.ru;
Привалова Лариса Ивановна (Privalova Larisa Ivanovna), д.м.н., профессор, заведующая лабораторией научных основ биопрофилактики ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, г. Екатеринбург, privaloval@yahoо.com;
Клинова Светлана Владиславовна (Klinova Svetlana Vladislavovna), научный сотрудник отдела токсикологии и биопрофилактики ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, г. Екатеринбург, klinovasv@ymrc.ru;
Гурвич Владимир Борисович (Gurvich Vladimir Borisovich), д.м.н., научный руководитель ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, г. Екатеринбург, gurvich@ymrc.ru;
Сутункова Марина Петровна (Sutunkova Marina Petrovna), к.м.н. директор ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, г. Екатеринбург, sutunkova@ymrc.ru;
Кацнельсон Борис Александрович (Katsnelson Boris Aleksandrovich), д.м.н., профессор, заведующий отделом токсикологии и биопрофилактики ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, г. Екатеринбург, bkaznelson@etel.ru

от силы воздействия (дозы), многократно подтверждавшаяся различными экспериментальными данными, уже давно является одной из базовых концепций [например, 1-3]. Что же касается обсуждаемого нами парадокса Парацельса, то в конце 19-го века он был сформулирован как так называемое правило Арндта-Шульца (Arndt-Schulz rule), гласящее, что «для каждого вещества малые дозы стимулируют, умеренные дозы подавляют, большие дозы убивают», и претендовавшее на значимость общебиологического закона. Как известно, этот высокий статус, задним числом дававший рациональное оправдание практической гомеопатии, решительно отрицался многими критиками последней. Однако в научном обиходе указанное правило (если и не обязательное, то действующее достаточно часто) не исчезло бесследно, а влилось в понятие «гормезис», впервые предложенное уже довольно давно [4], но в настоящее время вновь оказавшееся в центре внимания, прежде всего, благодаря публикациям американского токсиколога Эдварда Калабрезе [5] и издаваемому им начиная с 2003 года журналу «Dose -Response».

Под гормезисом обычно понимается наличие двухфазной зависимости реагирования животного или растительного организма или изолированной клетки на какое-либо внешнее воздействие (стрессор) от силы последнего, причем на низких уровнях силы это реагирование носит биологически благоприятный характер, а с её возрастанием – неблагоприятный. Иногда под гормезисом понимается именно первая (стимулирующая) фаза этой зависимости. Таким образом, термин «гормезис» (использовавший греческое слово, одно из значений которого близко к понятию «стимуляция») традиционно толкуется в соответствии всё с тем же правилом Арндта-Шульца, но распространяя его за пределы токсикологических эффектов, но не постулируя его как всеобщий закон.

Действительно, в большом числе случаев зависимость «доза – ответ» носит монотонный характер, то есть неблагоприятная направленность ответа обнаруживается начиная с минимальных доз, ниже которых какой бы то ни было вредный или благоприятный эффект может вообще отсутствовать или, во всяком случае, не

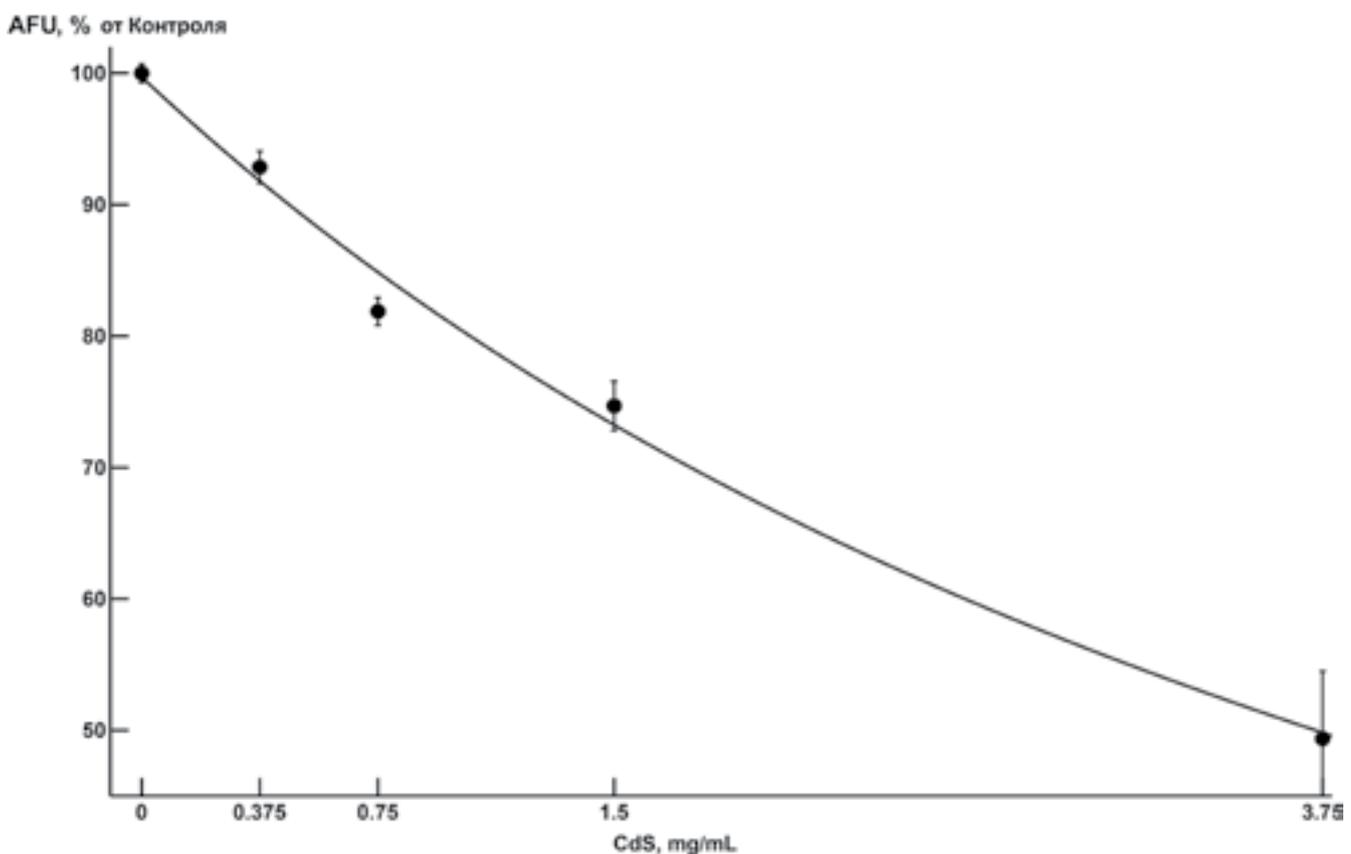


Рис.1. Зависимость снижения АТФ-зависимой люминесценции культуры кардиомиоцитов линии HL-1 (в %% к контрольному показателю, средний результат ± стандартная ошибка) от концентрации наночастиц CdS в среде инкубации. Аппроксимирующая эту зависимость кривая соответствует уравнению $y = \frac{188.503 - 7.668x}{1.929 + 0.358x}$. Коэффициент корреляции между модельными и экспериментальными точками $R = 0.98$.

быть уловимым. Количественная зависимость неблагоприятного эффекта от дальнейшего возрастания дозы может в первом приближении расцениваться как линейная лишь в узком диапазоне, а в более широком аппроксимируется различными математическими функциями (например, логарифмической, лог-линейной, гиперболической), но сохраняет монотонный характер в вышеуказанном смысле. Примеры типичной монотонной зависимости доза – ответ, которые приведены на рисунках 1 и 2, основаны на нашем [6] анализе действия наночастиц сульфида кадмия (CdS-НЧ) на культуру стабильной линии кардиомиоцитов HL-1 как по неспецифическому показателю цитотоксичности (подавление АТФ-зависимой люминесценции), так и по угнетению характерных именно для этих клеток кальциевых пиков. [6].

Однако, как видно из рисунка 3, при действии тех же CdS-НЧ на те же клетки, но при оценке их ответа по другому показателю, тоже специфичному для кардиомиоцитов HL-1, а именно по изменению их размера зависимость от дозы имеет явно немонотонный характер. Увеличение клет-

ки с усилением воздействия, зарегистрированное в узком диапазоне низких доз, сменяется существенным уменьшением её при более высоких концентрациях наночастиц с дальнейшим выходом на плато.

Вместе с тем, в том же нашем исследовании было показано, что монотонный или немонотонный тип дозо-ответной зависимости не предопределяется однозначно характером оцениваемого эффекта, поскольку этот тип может для одного и того же эффекта быть принципиально разным для разных токсикантов. Так, например, изменение АТФ-зависимой люминесценции при увеличении концентрации наночастиц сульфида свинца (PbS-НЧ) оказалось явно немонотонным (рис. 4). То же самое относится и к влиянию этих наночастиц на остальные рассмотренные выше характеристики культуры HL-1 [6].

Нельзя не отметить однако, что вид немонотонной зависимости в этом случае явно не соответствует традиционному пониманию гормезиса в духе правила Арндта-Шульца, поскольку имеет место не стимулирующее, а напротив, угнетающее действие наименьшей из испытанных

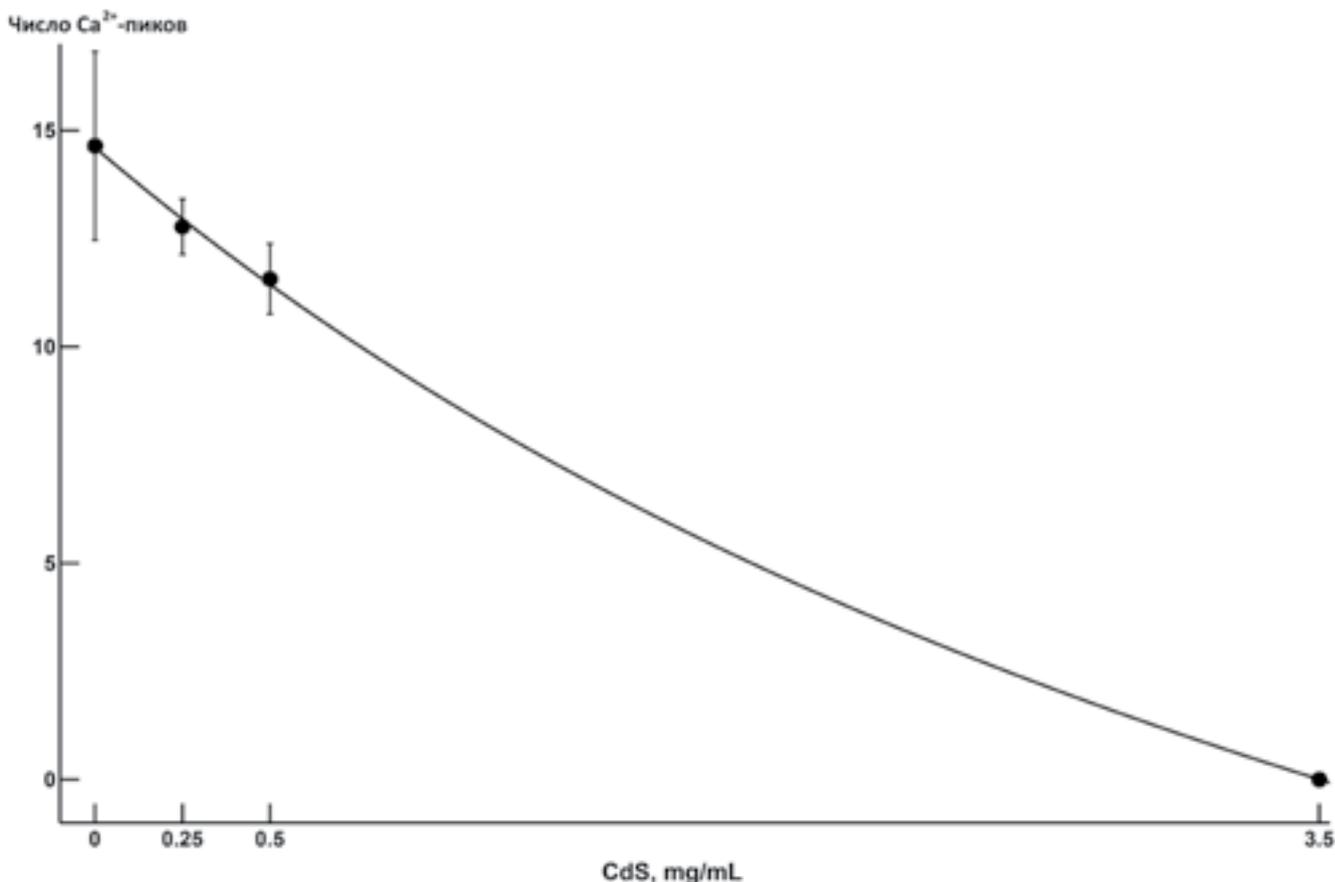


Рис. 2. Зависимость снижения среднего числа (\pm стандартная ошибка) кальциевых пиков за 30 секунд в культуре кардиомиоцитов линии HL-1 от концентрации наночастиц CdS в среде инкубации. Аппроксимирующая эту зависимость кривая соответствует уравнению $y = \frac{70.563 - 20.155x}{0.915x + 4.830}$. Коэффициент корреляции между модельными и экспериментальными точками $R = 0.71$.

концентраций, переходящее в стимуляцию в следующем дозовом диапазоне и вновь в угнетение при дальнейшем повышении концентрации наночастиц.

Зависимость от дозы PbS-НЧ для другого специфического ответа тех же клеток (изменения их размера), как видно из рисунка 5, вначале похожа на традиционное понимание гормезиса, однако стимулирующий эффект виден не только при минимальных концентрациях, но и после промежуточного диапазона, в котором имело место угнетение.

Такая зеркальность реально наблюдаемых зависимостей по отношению к правилу Ардта-Шульца (а также тех случаев, в которых однозначно оценить сдвиг того или иного функционального показателя как благоприятный или неблагоприятный для организма нелегко) встречается не так уж редко. Эта проблема может быть решена либо исключением значительной части немонотонных зависимостей доза-ответ из концепции гормезиса, либо расширением самой этой концепции. Второй вариант решения представляется нам значительно более целесоо-

образным, и именно ему соответствует модифицированная дефиниция понятия «гормезис», предложенная Kendig E.L. [7], а именно: “Hormesis is a dose-response relationship for a single endpoint that is characterized by reversal of response between low and high doses of chemicals, biological molecules, physical stressors, or any other initiators of a response” («Гормезис – это такая зависимость доза-ответ для определенного показателя, которая характеризуется противоположной направленностью ответа при воздействии низких и высоких доз химических веществ, биологических молекул, физических стрессоров или любых других инициаторов ответа»).

Однако и этой генерализованной дефиницией не рассматривается возможность повторного «реверса» ответа при переходе на третий уровень воздействия (дозы). О том, что такая возможность действительно существует, свидетельствуют не только наши собственные данные, представленные выше. Так, описаны трёхфазные ответы при воздействии ионизирующим облучением на мальков рыб данио-рерио [8-9]. Вместе с тем, нельзя не отметить, что в известной нам

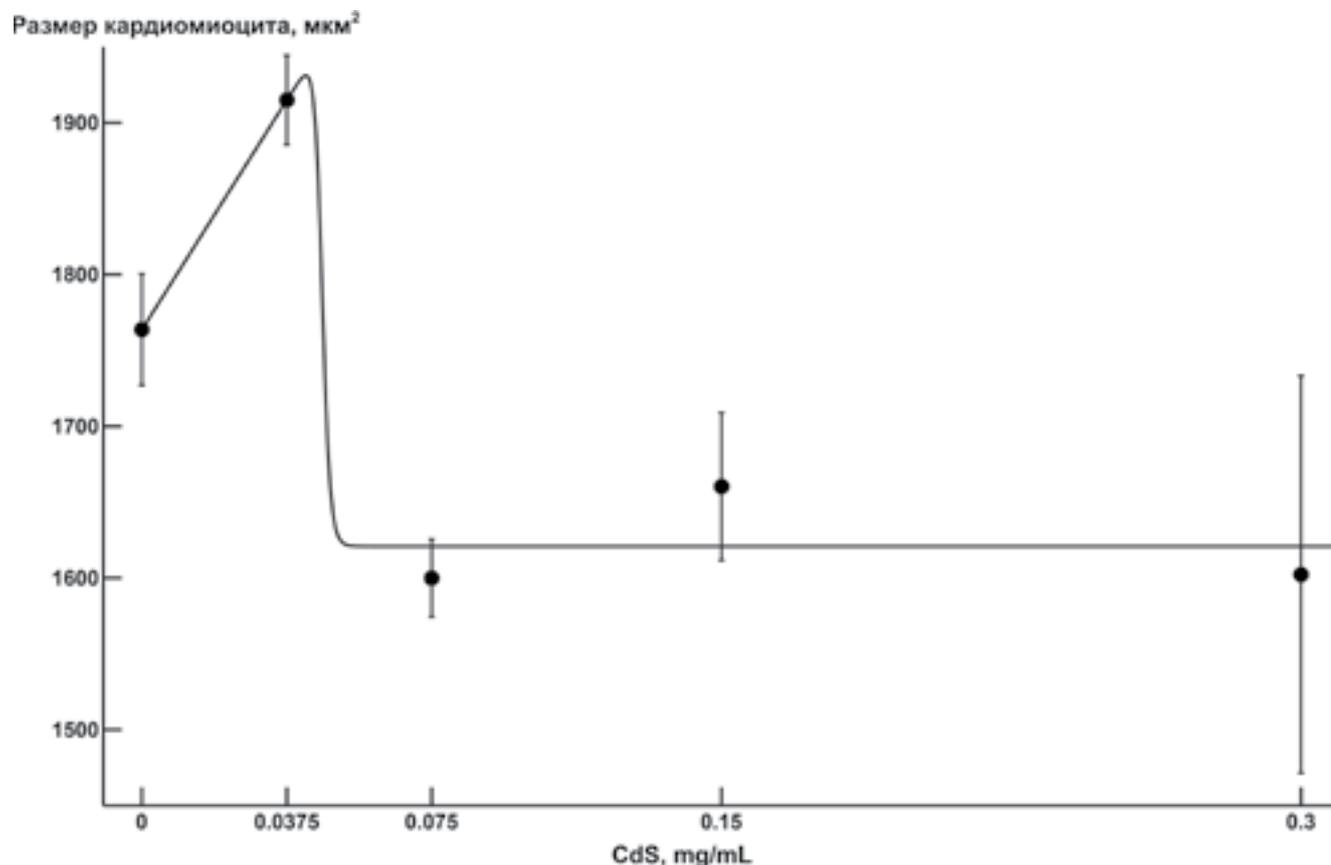


Рис.3. Зависимость изменения средней площади (\pm стандартная ошибка) кардиомиоцитов линии HL-1 (мкм^2) от концентрации наночастиц CdS в среде инкубации. Аппроксимирующая эту зависимость кривая соответствует уравнению

$$y = \frac{4035.87x + 142.778}{3.8642 \times 10^{61} x^{46.273} + 1} + 1620.89. \text{ Коэффициент корреляции между модельными и экспериментальными точками } R = 0.77.$$

литературе возможность трёхфазной зависимости ответа от дозы упоминается крайне редко.

Судя по всему, речь идёт о вполне реальном, даже если и не часто выявляемом биологическом феномене, механизмы которого не изучены и не обязательно являются одними и теми же во всех подобных случаях. В связи с этим подчеркнём, что даже в относительно простой биологической тест-системе направленность результирующего ответа на действие конкретного стрессора определяется разнообразными прямыми и обратными связями. Например, снижение интенсивности окислительного фосфорилирования, оцениваемой по люминесцентному ответу клеточной культуры, может быть отражением как цитотоксического подавления метаболической активности единичной клетки, так и уменьшения общего числа таких клеток в результате гибели и разрушения их. Однако, с другой стороны, продукты клеточного разрушения могут оказывать активирующее влияние на активность клеток, ещё сохранивших жизнеспособность. Нельзя исключить и того, что данный стрессор на низких

уровнях его силы оказывает прямое активирующее влияние. Соотношение между всеми этими механизмами может быть разным на разных уровнях доз, сдвигая равновесие то в одну, то в другую сторону.

Следует иметь в виду, что первичные и опосредованные механизмы гормезиса не до конца понятны (и скорее всего разнообразны) даже и при его понимании в рамках традиционной дефиниции. Поэтому недостаточная изученность причин повторного изменения направленности эффекта не означает, с нашей точки зрения, что в этом случае речь идёт о совершенно особом виде немонотонной дозо-ответной зависимости. Мы полагаем, что оно должно быть включено в обобщённую концепцию гормезиса, а это требует дополнительного изменения дефиниции последнего таким образом, чтобы избежать вообще упоминания о числе фаз. Так, взяв за основу приведенную выше формулировку Kendig et al. (2010), можно предложить обсуждаемую дефиницию в следующей редакции: «Гормезис – это такая зависимость доза-ответ для определенного

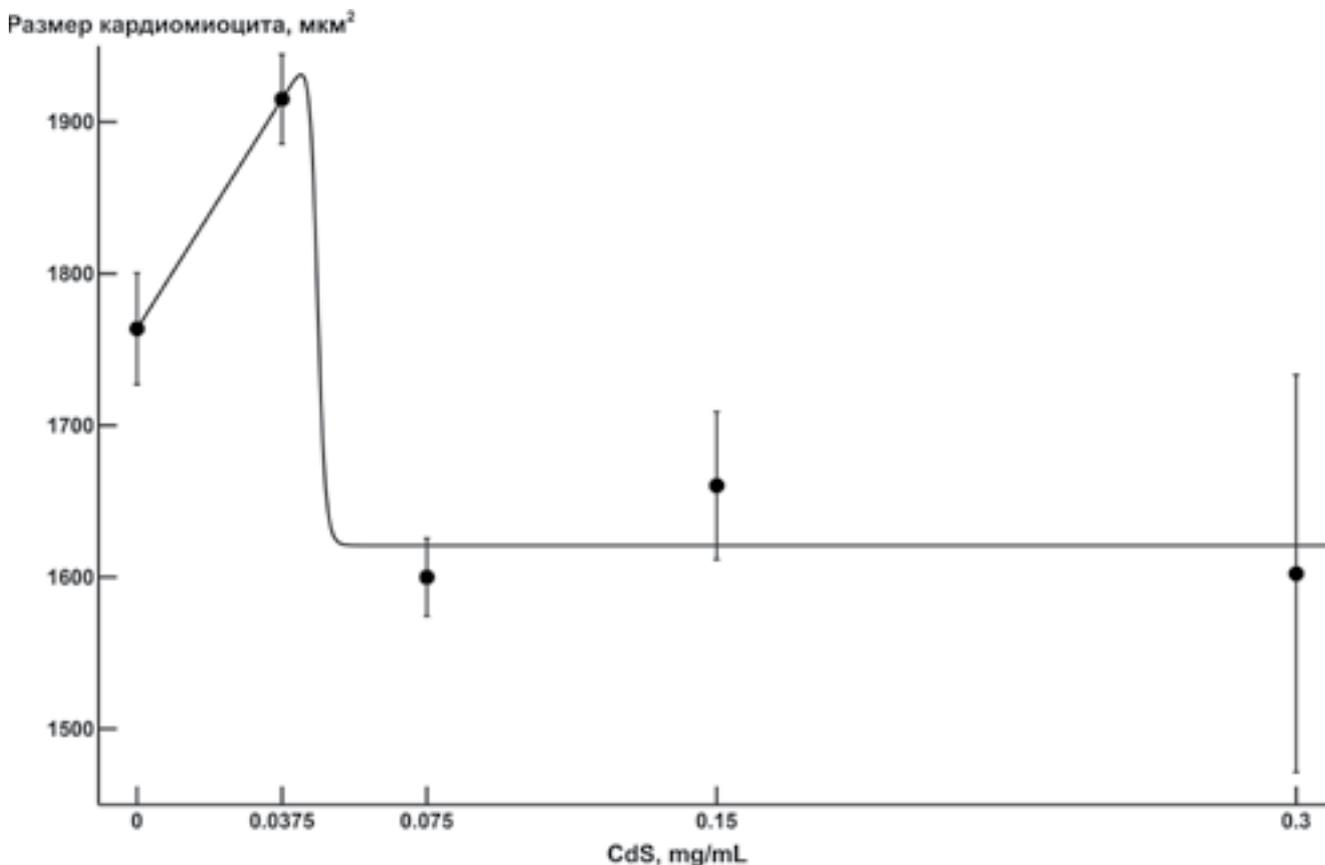


Рис. 4. Изменение АТФ-зависимой люминесценции культуры кардиомиоцитов линии HL-1 (в % к контрольному показателю, средний результат ± стандартная ошибка) при увеличении концентрации наночастиц PbS в среде инкубации. Аппроксимирующая эту зависимость кривая соответствует уравнению
$$y = \frac{92.210(2.072x^{1.967} + x^{1.223} + 0.981)}{(x^{1.011} + 0.733)(x^{1.223} + 1.23)}$$
.

Коэффициент корреляции между модельными и экспериментальными точками R = 0.89.

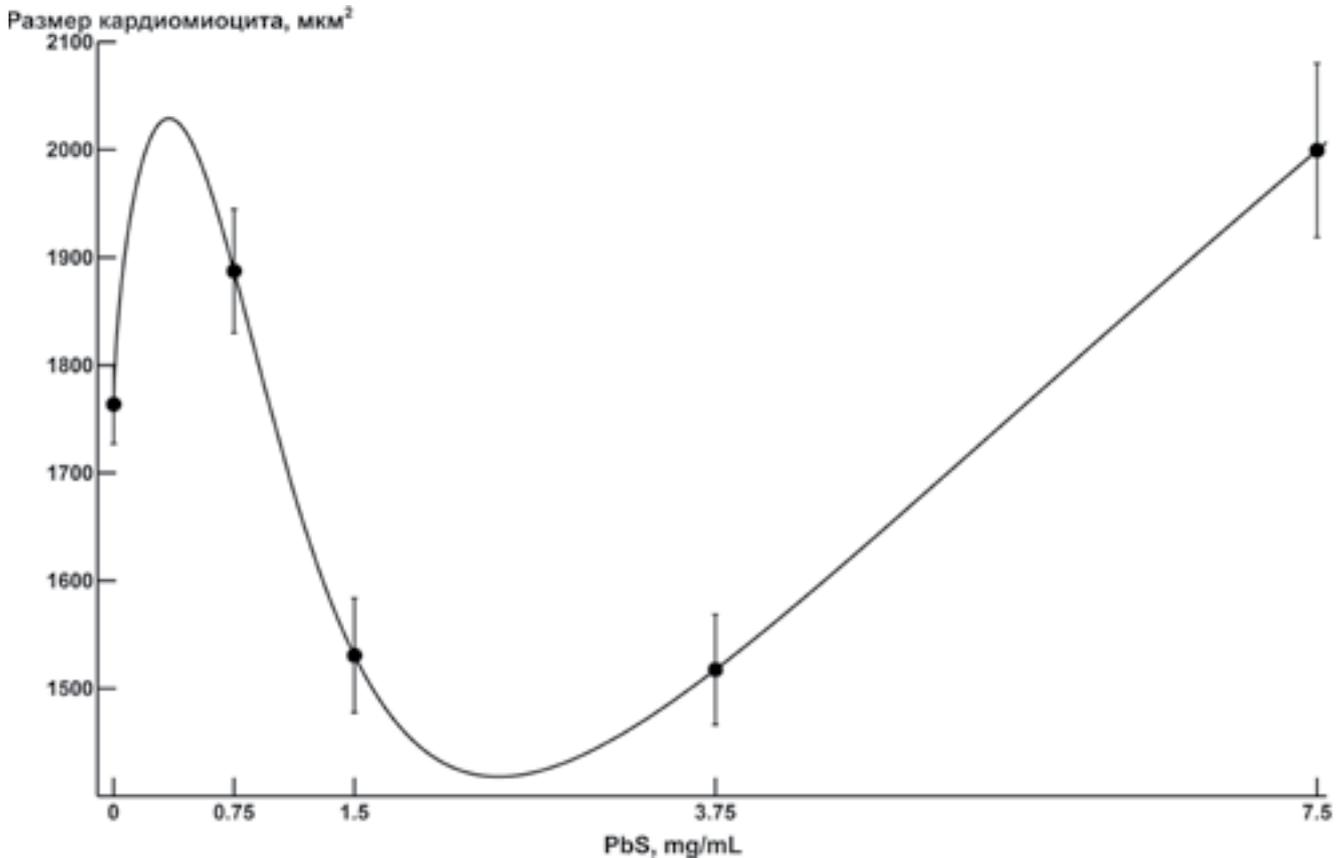


Рис. 5. Зависимость изменения средней площади (\pm стандартная ошибка) кардиомиоцитов линии HL-1 (mkm^2) от концентрации наночастиц PbS в среде инкубации. Аппроксимирующая эту зависимость кривая соответствует уравнению $y = (0.679x^{0.658} + 1) \left(\frac{1188.76 - 411.346x^{0.742}}{0.663x^{2.250} + 1} + 572.556 \right)$.

Коэффициент корреляции между модельными и экспериментальными точками $R = 0.92$.

показателя, которая характеризуется противоположной направленностью ответа в смежных диапазонах уровня воздействия химических веществ, биологических молекул, физических стрессоров или любых других инициаторов ответа»

Косвенным свидетельством неоднозначности понятия «гормезис» даже в его традиционном понимании, является находимое в литера-

туре большое число математических моделей, дающих его аналитическое выражение по данным разных экспериментов [10-17]. Вместе с тем, ни одна из предлагавшихся моделей не может описать проявления гормезиса в предложенном нами обобщённом понимании. Для последнего нами предлагаются следующие функции,

$$y = \left(b_0 + \frac{b_1 + b_2 x^{b_3}}{1 + (b_4 x)^{b_5}} \right) (1 + b_6 x^{b_7}) = b_0 + b_0 b_6 x^{b_7} + \frac{b_1 + b_2 x^{b_3} + b_1 b_6 x^{b_7} + b_2 b_6 x^{b_3 + b_7}}{1 + (b_4 x)^{b_5}}$$

и

$$y = \frac{b_0 + \frac{b_1 + b_2 x^{b_3}}{1 + (b_4 x)^{b_5}}}{1 + b_6 x^{b_7}} = \frac{b_0 + b_1 + b_0 (b_4 x)^{b_5} + b_2 x^{b_3}}{(1 + b_6 x^{b_7})(1 + (b_4 x)^{b_5})}$$

конкретное применение которых иллюстрировано примерами, приведенными выше в подрисованных текстах.

В заключение этой статьи, которую мы хотели бы предложить читателю как предмет научной дискуссии, основные её положения представлены в графической форме:



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Голубев А.А., Люблина Е.И., Толоконцев Н.А., Филов В.А. «Количественная токсикология», Л-д: «Медицина», 1973, 288 С.
2. Курляндский Б.А. и Филов В. А. (ред.) «Общая токсикология», М.: «Медицина», 2002, 608 С.
3. Calabrese E.J. The Emergence of the Dose-Response Concept in Biology and Medicine. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17: 2034. DOI: 10.3390/ijms1712203.
4. Southam CM, Ehrlich J. Effects of extract of western red-cedar heartwood on certain wood-decaying fungi in culture. *Phytopathology.* 1943; 33: 517-524.
5. Calabrese E.J. Hormesis: a revolution in toxicology, risk assessment and medicine. *EMBO Rep.* 2004 Oct; 5(Suppl 1): S37-S40.
6. Panov V.G, Minigalieva I.A., Bushueva T.V., Fröhlich E., Meindl C., Absenger-Novak

- M., Shur V.Ya., Shishkina E.V., Gurvich V. B., Privalova L.I., Katsnelson B.A. Some peculiarities in the dose-dependence of separate and combined in vitro cardiotoxicity effects induced by CdS and PbS nanoparticles with special attention to hormesis manifestations. *Dose - Response*, 2020 (in press).
7. Kendig E.L., Le H.H., Belcher S.M. Defining Hormesis: Evaluation of a Complex Concentration Response Phenomenon. *Int. J. Toxicol.* 2010; 29(3): 235-246. DOI: 10.1177/1091581810363012
8. Choi VW, Yum EH, Konishi T, Oikawa M et al. Triphasic low-dose response in zebrafish embryos irradiated by microbeam protons. *J Radiat Res.* 2012;53(3):475-81.
9. Kong EY, Cheng SH, Yu KN. Biphasic and triphasic dose responses in zebrafish embryos to low-dose 150 kV X-rays with different levels of hardness. *J Radiat*

- Research. 2016; 57(4): 363-369. DOI: 10.1093/jrr/rw026.
10. Tang S, Liang J, Xiang C et al. A general model of hormesis in biological systems and its application to pest management. *J. R. Soc. Interface* 16: 20190468. <http://dx.doi.org/10.1098/rsif.2019.0468>.
11. Belz RB, Piepho HP. Statistical modeling of the hormetic dose zone and the toxic potency completes the quantitative description of hormetic dose responses. *Environ. Toxicol. Chem.* 2014; 34(5): 1169-1177.
12. Radak Z, Ishihara K, Tekus E et al. Exercise, oxidants, and antioxidants change the shape of the bell-shaped hormesis curve. *Redox Biology.* 2017;(12): 285-290. DOI: 10.1016/j.redox.2017.02.015.
13. Nweke CO, Ogbonna CJ. Statistical models for biphasic dose-response relationships (hormesis) in toxicological

- studies. *Ecotoxicol. Environ. Contam.* 2017; 12(1): 39-55. DOI: 10.5132/eec.2017.01.06.
14. Huang YJ, Sharma SK, Carroll J, Hamblin MR. Biphasic dose response in low level light therapy - an update. *Dose-Response.* 2011; 9:602-618.
15. Brain P, Cousens R. An equation to describe dose responses where there is stimulation of growth at low doses. *Weed Research.* 1989; 29: 93-96.
16. Cedergreen N, Ritz C, Streibig JC. Improved empirical models describing hormesis. *Environ. Toxicol. Chem.* 2005; 24(12): 3166-3172. DOI: 10.1897/05-014.
17. Ritz C, Baty F, Streibig JC, Gerhard D. Dose-Response Analysis Using R. *PLoS ONE.* 2015; 10(12): e0146021. DOI:10.1371/journal.pone.0146021.

REFERENCES:

1. Golubev A. A., Lublin E. I., Tolokontsev N. A., Filov V. A. "Quantitative toxicology", L-d: "Medicine", 1973, 288 P. (in Russian)
2. Kurlandsky B. A. and Filov V. A. (ed.) "General toxicology", Moscow: "Medicine", 2002, 608 P. (in Russian)
3. Calabrese E.J. The Emergence of the

- Dose-Response Concept in Biology and Medicine. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17: 2034. DOI: 10.3390/ijms1712203.
4. Southam CM, Ehrlich J. Effects of extract of western red-cedar heartwood on certain wood-decaying fungi in culture. *Phytopathology.* 1943; 33: 517-524.

5. Calabrese E.J. Hormesis: a revolution in toxicology, risk assessment and medicine. *EMBO Rep.* 2004 Oct; 5(Suppl 1): S37-S40.
6. Panov V.G, Minigalieva I.A., Bushueva T.V., Fröhlich E., Meindl C., Absenger-Novak M., Shur V.Ya.,

- Shishkina E.V., Gurvich V. B., Privalova L.I., Katsnelson B.A. Some peculiarities in the dose-dependence of separate and combined in vitro cardiotoxicity effects induced by CdS and PbS nanoparticles with special attention to hormesis manifestations. *Dose -*

Response, 2020 (in press).

7. Kendig E.L., Le H.H., Belcher S.M.

Defining Hormesis: Evaluation of a Complex Concentration Response Phenomenon. *Int. J. Toxicol.* 2010; 29(3): 235-246. DOI: 10.1177/1091581810363012.

8. Choi VW, Yum EH, Konishi T, Oikawa M et al. Triphasic low-dose response in zebrafish embryos irradiated by microbeam protons. *J Radiat Res.* 2012;53(3):475-81.

9. Kong EY, Cheng SH, Yu KN. Biphasic and triphasic dose responses in zebrafish embryos to low-dose 150 kV X-rays with different levels of hardness. *J Radiat*

Research. 2016; 57(4): 363-369. DOI: 10.1093/jrr/rw026.

10. Tang S, Liang J, Xiang C et al. A general model of hormesis in biological systems and its application to pest management. *J. R. Soc. Interface* 16: 20190468. <http://dx.doi.org/10.1098/rsif.2019.0468>.

11. Belz RB, Piepho HP. Statistical modeling of the hormetic dose zone and the toxic potency completes the quantitative description of hormetic dose responses. *Environ. Toxicol. Chem.* 2014; 34(5): 1169-1177.

12. Radak Z, Ishihara K, Tekus E et al.

Exercise, oxidants, and antioxidants change the shape of the bell-shaped hormesis curve. *Redox Biology.* 2017;(12): 285-290. DOI: 10.1016/j.redox.2017.02.015.

13. Nweke CO, Ogbonna CJ. Statistical models for biphasic dose-response relationships (hormesis) in toxicological studies. *Ecotoxicol. Environ. Contam.* 2017; 12(1): 39-55. DOI: 10.5132/eec.2017.01.06.

14. Huang YY, Sharma SK, Carroll J, Hamblin MR. Biphasic dose response in low level light therapy - an update. *Dose-Response.* 2011; 9:602-618.

15. Brain P, Cousens R. An equation to describe dose responses where there is stimulation of growth at low doses. *Weed Research.* 1989; 29: 93-96.

16. Cedergreen N, Ritz C, Streibig JC. Improved empirical models describing hormesis. *Environ. Toxicol. Chem.* 2005; 24(12): 3166-3172. DOI: 10.1897/05-014.

17. Ritz C, Baty F, Streibig JC, Gerhard D. Dose-Response Analysis Using R. *PLoS ONE.* 2015; 10(12): e0146021. DOI:10.1371/journal.pone.0146021.

V.G. Panov, I.A. Minigalieva, T.V. Bushueva, L.I. Privalova, S.V. Klinova, V.B. Gurvich, M.P. Sutunkova, B.A. Katsnelson

ON THE MEANING OF THE TERM «HORMESIS» AND ITS PLACE IN THE GENERAL THEORY OF THE DEPENDENCE OF THE BODY'S RESPONSE TO POTENTIALLY HARMFUL EFFECTS ON ITS STRENGTH

Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, 620014, Yekaterinburg, Russian Federation

Spherical nanoparticles (NP) of cadmium and lead sulfides (dia. 37 ± 5 nm and 24 ± 4 nm, respectively) turned to be cytotoxic for HL-1 cardiomyocytes as illustrated by ATP-dependent luminescence reduction. It was revealed, that CdS-NP affect in a greater degree than PbS-NP. In view of the same dose range, CdS-NP decreased the amount of calcium spikes. Small PbS-NP doses showed the same effect. Besides cell hypertrophy due to certain CdS-NP and PbS-NP impact, doses leading to cardiomyocyte decrease were revealed. In order to correspond with the following three results, both monotonic «dose-response» functions (properly approximated by the hyperbolic function) as well as different variants of non-monotonic ones were deduced by us, for which adequate mathematical expressions through modifying certain hormesis models are to be had in literature. Evidence-based analysis involving response surface linear model as well as a cross term, acknowledged a new support to the formerly inflexible rule stating that the diversity kinds of combined action, typical for the same damaging agents' pair is of the fundamental propositions in the general theory of combined toxicity.

Keywords: dose-response, nanoparticles, experiment in vitro, mathematical model.

Quote: V.G. Panov, I.A. Minigalieva, T.V. Bushueva, L.I. Privalova, S.V. Klinova, V.B. Gurvich, M.P. Sutunkova, B.A. Katsnelson. On the meaning of the term «hormesis» and its place in the general theory of the dependence of the body's response to potentially harmful effects on its strength. *Toxicological Review.* 2020; 5:2-9

Материал поступил в редакцию 26.03.2020 г.

