

Partial Body Hyperthermia: A potent radioprotector

اثر الترفع الحروري الجزئي كعامل واق من الاثر المميت لأشعة جاما في الجرذان



EG0000367

S.A. Baydoun, Gh. Alya*, M. Taleb* and A. Mo

Dept. of Radiation Protection & Nuclear Safety

* Dept. of Radio-Biology and Health

Syrian Atomic Energy Commission. Damascus. P.O. Box 6091, Syria

Abstract

With the aim to investigate the potential role of some radioprotectors, partial body hyperthermia (PBH) was tested as a protector against the lethality induced by γ -irradiation. Two groups of Wistar rats [gr. (1): females and gr. (2): males] were treated with PBH by "dipping" the lower parts of the animals in water-bath at 43°C for 1 hr. Animals were, then, irradiated with a lethal dose of γ -radiation (9 Gy) 20 hrs post PBH.

Our results show that: - PBH has a protecting role against the lethality induced by γ -irradiation with a protection factor [survival in rats treated with PBH and radiation/ survival in rats treated with radiation] of 10 in gr.(1) and 7 in gr. (2). The role of PBH was more enhanced in females as compared with males.

خلاصة

ضمن إطار الاهتمام المتزايد بالبحث عن واقيات اشعاعية Radioprotectors للحد من الخطر المتزايد للتعرض الاشعاعي، يأتي هذا العمل للبحث في الدور المحتمل للترفع الحروري الجزئي (PBH) Partial Body Hyperthermia في الوقاية من الاثر المميت لأشعة جاما الناتجة عن ^{60}Co في الجرذان. تم في هذا العمل معالجة مجموعتين من جرذان وستار Wistar حرارياً، مجموعة مؤلفة من إناث ومجموعة مؤلفة من ذكور بتغطيس الجزء السفلي (الطرفين الخلفيين والحوض) من الحيوان في حمام مائي لمدة 1 ساعة بدرجة 43°C بظروف تهوية جيدة. شععت هذه الجرذان بعد 20 ساعة من المعالجة الحرارية بجرعة 9 غري فأظهرت النتائج التالية:

- يلعب الـ PBH دوراً واقعياً من الأثر المميت لأشعة جاما في جميع الجرذان المعالجة حيث كان معامل الوقاية Protection Factor أنسبة النجاة في الجرذان

المعالجة حراريا + أشعة/ نسبة النجاة في الجرذان المشععة فقط] مساويا لـ 10 في الإناث و 7 في الذكور.
- يختلف الدور الواقى لك PBH باختلاف الجنس حيث كان هذا الدور أكثر وضوحا في الاناث منه في الذكور.

مقدمة

يوازي الاهتمام الذي يبذله العلماء في تطوير وسائل الاستفادة من الطاقة النووية في جميع مجالات الحياة، اهتماماً آخر في البحث عن طرائق للوقاية من الأشعة المؤينة والحد من أثارها الضارة خصوصا في حالات الحوادث النووية والمعالجة الإشعاعية. يقوم عدد من المخبر الهامة في العالم، منذ ثلاثة عقود، بتصنيع عدد كبير من المركبات الكيميائية ذات الخصائص الواقية من الأشعة المؤينة، لاستخدامها قبل التعرض الإشعاعي Pre-exposure Preparation مثل سلسلة الـ WR التي تصنع في مستشفى وولتر ريد العسكري Walter Reed Army Hospital في واشنطن بالولايات المتحدة الأمريكية، ولكن لم يثبت أي من مركبات هذه السلسلة، فعالية جيدة في الوقاية الإشعاعية المرجوة، إضافة إلى أن السمية العالية لمعظمها جعل استخدامها محدودا، وما تزال تبذل جهود كبيرة في سبيل الوصول إلى نتائج جيدة بهذا الخصوص. وذلك إما عن طريق استخدام أكثر من مركب من هذه السلسلة معا أو استخدامها مع مركبات أخرى من خارج السلسلة (Harris, 1976; Kumar et al., 1993; Bhanumathi and Uma Devi, 1993; Segreto et al., 1995; Jablonska et al., 1995; Grdina et al., 1995). هذا وتجدر الإشارة إلى أن بعض الباحثين لجؤوا إلى دراسة تأثير بعض الخلاصات النباتية عديمة السمية كواقيات إشعاعية (Sitasawad et al., 1993; Nair and Lal, 1993; Malyuk et al., 1995). مخبر الهيئة حاليا).

أما عن دور الترفع الحروري Hyperthermia في الوقاية الإشعاعية فكانت أولى الدراسات المنشورة هي ما قام به Shen وآخرون (1991) بدراسة أثر الترفع الحروري الكلي Whole Body Hyperthermia (عند 40°C لمدة ساعة) على نسبة النجاة Survival في الفئران المعرضة لجرع مميتة من أشعة جاما. بينت هذه الدراسة أن الترفع الحروري قبل التشعيع بفترة 20 ساعة أدى إلى وقاية جميع الفئران من الأثر المميت لأشعة جاما، ونظرا للأهمية البالغة لهذه النتائج قامت دائرة البيولوجيا الإشعاعية والكيمياء الحيوية في B.A.R.C. في الهند بإعادة هذا العمل تحت نفس الشروط التجريبية فكانت النتيجة مطابقة تماما لما نشر (اتصال شخصي Singh). يتوافق هذا مع ما قام به فيما بعد (Jiang et al 1992)، حيث تبين أن المعالجة الحرارية (41°C لمدة ساعة) السابقة للتشعيع بجرع مرتفعة من الأشعة السينية يؤدي إلى انخفاض نسبة حدوث الزيوغ الصبغية في اللمفاويات البشرية، كما يتوافق أيضا مع ملاحظات Ikhtiar (عمل غير منشور 1993) و Singh (اتصالات شخصية) اللذان

بينما أن الترفع الحروري يؤدي إلى زيادة نسبة النجاة في خلايا Hela و E. Coli المعرضة لجرعة مميتة من الأشعة السينية. لا يقتصر دور الترفع الحروري كعامل واق على الأشعة المؤينة فقط وإنما يمكن أن يشمل أيضا الأشعة فوق البنفسجية، وهذا ما بينته بالفعل إحدى الدراسات التي تمت على الخلايا الكيراتينية Keratinocytes في الفئران (Maytin et al., 1993). مازال هذا البعد الجديد للترفع الحروري بحاجة لكثير من البحث والدراسة للوصول إلى فهم أعمق لمختلف جوانبه ومعرفة الآلية التي يتم بها للاستفادة من نتائجه وتطويرها. من أهم النقاط التي يمكن البحث فيها هي دراسة أثر الترفع الحروري الجزئي Partial Body Hyperthermia (PBH) كعامل واق من الأثر المميت لأشعة جاما بجرع عالية خصوصا وأن لهذه المعالجة أثرا مضادا لنمو الورم العضلي الليفي Fibrosarcoma المزروع في الفئران ليس فقط في الطرف السفلي المعرض للترفع الحروري وإنما أيضا في الطرف السفلي المقابل (Vartak et al., 1993). يشير هذا إلى أنه قد يؤدي الترفع الحروري الجزئي لإحداث تبدلات معينة في النظام المناعي تشمل كامل الجسم، وبالتالي فمن الممكن أن تساهم هذه المعالجة بالوقاية من الآثار الضارة للأشعة المؤينة.

المواد والطرائق

- الحيوانات المخبرية:

تم في هذه الدراسة استخدام أربع مجموعات من جرذان Wistar تتألف كل منها من 40 جرذا، مجموعتان منها مكونة من الإناث فقط (المجموعة 1 والمجموعة 2) ومجموعتان من الذكور (المجموعة 3 والمجموعة 4). تراوحت أوزان الجرذان بين 150 و 225 غ وبعمر وسطي 10 أسابيع.

- التشعيع:

استخدمت أشعة جاما الصادرة عن منبع الكوبالت - 60 ذات الطاقة المتوسطة 1.25 Mev والصادرة عن جهاز معالجة طبية من نوع Theratron 80 في قسم الوقاية الإشعاعية والأمان النووي وتم التشعيع بمعدلات جرعة قريبة من $50 \text{ Rad} \cdot \text{min}^{-1}$. عرضت جرذان المجموعات الأربع (1 و 2 و 3 و 4) لضربة من أشعة جاما بجرعة 9 غري حيث تم تشعيع المجموعة 1 والمجموعة 3 بعد 20 ساعة من المعالجة الحرارية، وأما المجموعتان 2 و 4 فكانتا تمثلان المجموعتين الشاهديتين في هذا العمل (تشعيع دون معالجة حرارية) كما في الجدول (1). حددت نسبة النجاة Survival في المجموعات كافة خلال فترة زمنية تجاوزت الثلاثة أشهر.

الجدول (1): تمثيل للمعالجة التي عرضت لها المجموعات الأربعة

المجموعة	معالجة حرارية	تشعيع
ثانك 1	+	+
ثانك 2	-	+
ذكور 3	+	+
ذكور 4	-	+

المعالجة الحرارية:

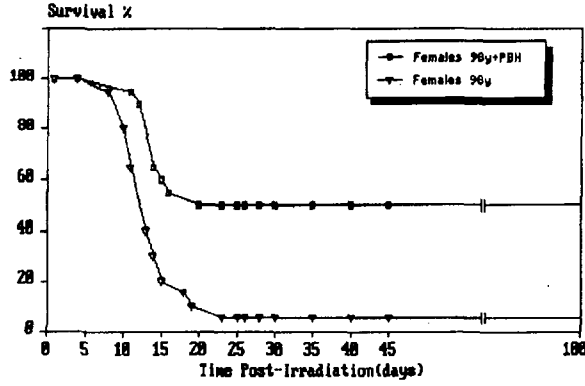
تم تصميم لوحة من مادة الزجاج العضوي Plexiglasse ثبت عليها أنبوب من البلاستيك له شكل اسطواني. وكان قطر الأنبوب المستخدم يسمح بدخول الجرذ فيه مع تثبيت أطرافه السفلية بأسفل اللوحة عند المعالجة الحرارية. تمت المعالجة برفع درجة حرارة القسم السفلي للجرذ وذلك بتغطيس اللوحة في حمام مائي درجة حرارته 43°C ولمدة ساعة. زود الحمام المائي بخلاط يسمح بتحريك المياه بشكل دائم بالإضافة إلى ذلك حرصنا على تهوية المكان الذي تم فيه العمل بشكل جيد للحفاظ على درجة حرارة بقية الجسم، وتجنب موت الحيوانات بسبب نقص التهوية Asphyxia أثناء المعاملة، علماً بأن الاسطوانة التي وضع فيها الجرذ كانت مفتوحة من الأعلى ومزودة بثقوب من الجوانب. تؤدي هذه المعالجة إلى رفع درجة حرارة الجسم الداخلية، مقاسة عن طريق الشرج، بمعدل درجة مئوية واحدة (Vartak et al., 1993). عولجت مجموعتان من الجرذان بهذه الطريقة: إحداهما من الإناث (المجموعة 1) والثانية من الذكور (المجموعة 3).

النتائج والمناقشة:

يزداد خطر التعرض الشديد للأشعة المؤينة نتيجة استخدامها الواسع حالياً وهذا ما جعل البحث عن طرائق فعالة للوقاية من هذا الخطر الذي قد يهدد حياتنا يومياً، يكتسب أهمية علمية وإنسانية بالغة.

قمنا في هذا العمل بدراسة أثر الترفع الحروري الجزئي كعامل وأق في الجرذان المشععة بجرعة مميتة من أشعة جاما (9 غري). واختير الزمن الفاصل بين المعالجة الحرارية والتشعيع ليكون 20 ساعة اعتماداً على الدراسة التي قام بها Shen وآخرون (1991) حول الأثر الواقي المحتمل للترفع الحروري الكلي من الأثر المميت للأشعة عند انفئران، فقد تبين في هذه الدراسة أن هذا الزمن كان كافياً لحدوث الوقاية المرجوة.

يوضح الشكل (1) منحنى البقاء (نسبة النجاة بدلالة الزمن) Survival Curve في جرذان المجموعة 1 (إناث) التي تم تعريضها لجرعة مميتة (9 غري) من أشعة جاما وذلك بعد 20 ساعة من معالجتها بالترفع الحروري الجزئي (43°C) لمدة ساعة، ويظهر في الشكل (1) منحنى البقاء في المجموعة 2 (إناث) الشاهدة التي تم تعريضها لجرعة 9 غري فقط دون أي معالجة حرارية. يقدم الشكل (1) دليلاً جيداً على وجود وقاية واضحة في المجموعة 1 مقارنة بالمجموعة 2 الشاهدة، حيث وصلت نسبة النجاة في اليوم 14 من التشعيع في المجموعة 1 إلى 65% بينما كانت في المجموعة الشاهدة 30% فقط. وفي اليوم 23 من التشعيع الذي حدثت فيه آخر وفاة في المجموعتين 1 و2 وصلت نسبة النجاة إلى 50% في المجموعة 1 بالمقارنة مع 5% فقط في المجموعة 2 الشاهدة، وبالتالي يكون معامل الوقاية (PF) Protection Factor [نسبة النجاة في الجرذان المعالجة بالحرارة + الأشعة/ نسبة النجاة في الجرذان المعالجة بالأشعة] مساوياً لـ 10.



الشكل (1) يوضح منحنى البقاء في :

- المجموعة 1 (إناث) المعالجة حرارياً (43 °C لمدة 1 ساعة) قبل 20

ساعة من التشعيع (—).

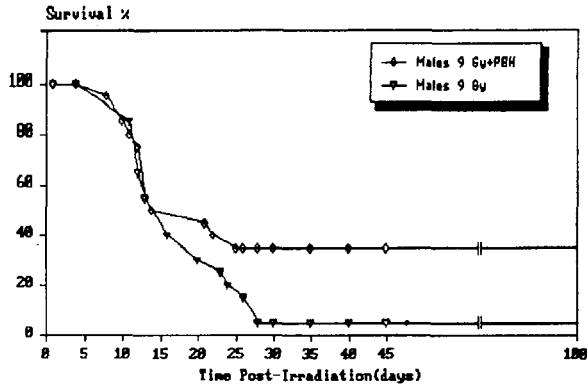
- المجموعة 2 الشاهدة (إناث) المشععة فقط (—).

يوضّح الشكل (2) منحنى البقاء في المجموعة 3 (ذكور) التي تم تعريضها لجرعة 9 غري من أشعة جاما وذلك بعد 20 ساعة من الترفع الحروري الجزئي (43°C) لمدة ساعة، ويظهر في الشكل (2) أيضاً منحنى البقاء في المجموعة (4) الشاهدة التي تم تعريضها لجرعة 9 غري دون أي معالجة حرارية. وكما في الإناث، فلدى الذكور المعالجة بالترفع الحروري الجزئي قبل التشعيع (المجموعة 3) وقاية واضحة من التأثير المميت للأشعة مقارنة مع الجرذان الشاهدة (المجموعة 4)، كانت نسبة النجاة في اليوم 21 بعد التشعيع 45٪ في المجموعة (3) و30٪ في المجموعة الشاهدة، وفي اليوم 28 بعد التشعيع الذي حدثت فيه آخر وفاة في المجموعتين (3) و(4) وصلت نسبة النجاة إلى 35٪ في المجموعة 3 بينما كانت نسبة النجاة 5٪ في المجموعة (4) الشاهدة، وبالتالي يكون معامل الوقاية مساوياً لـ 7. ويجب التنويه هنا إلى أنه استمرت مراقبة الحيوانات التي بقيت على قيد الحياة في المجموعات الأربعة لمدة تزيد على ثلاثة أشهر بعد التشعيع.

تقدم هذه الدراسة دليلاً واضحاً على أن الترفع الحروري الجزئي يعمل كواقٍ من الأثر المميت لأشعة جاما. وعلى الرغم من أن الوقاية الإشعاعية التي قدمتها المعالجة الحرارية الجزئية في عملنا هذا لم تكن كاملة فإن هذه النتيجة تنسجم مع نتائج الدراسة التي قام بها Shen وآخرون (1991) التي بينت أن الترفع الحروري لكامل الجسم يؤدي إلى حماية 100٪ من الفئران المشععة بجرعة مميتة من أشعة جاما.

من الصعب بناء على نتائج هذه الدراسة التنبؤ بالآلية التي يقوم بها الترفع الحروري الجزئي بدوره كواقٍ من الأثر المميت للأشعة. ولكن معروف أن الترفع الحروري يؤدي إلى حدوث تغيرات معينة في الجهاز المناعي كزيادة إنتاج السيتوكينات مثل الأنترفيرونات (Downing et al., 1988) Interfer-

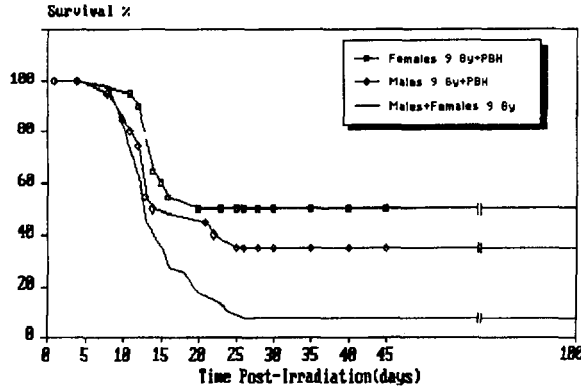
on والأنترلوكينات (Neville and Sauders, 1988; Shen et al., 1991, Ji-) و (Yoshioka et al., Natural Killer Cells القاتلة (amg et al., 1992) حيث تقوم هذه المنتجات بحماية المتعضية من كل ما يهدد وجودها وللأنترلوكين 1 دور هام في الوقاية الاشعاعية إذ بينت إحدى الدراسات أن هذا السيتوكين يقوم بوقاية الفئران من الموت الناتج عن تأذي نقي العظام اللاحق للتشعيع (Neta et al., 1986)، وكذلك قدمت الدراسة التي قام بها Shen ومساعدوه دليلاً جيداً على أن الوقاية الاشعاعية المحرصة عن طريق الترفع الحروري الكلي تترافق مع زيادة واضحة في إنتاج هذا السيتوكين وبهذا الشكل يكون الأنترلوكين 1 هو الوسيط (أو أحد الوسطاء) في عملية الوقاية الاشعاعية الناتجة عن الترفع الحروري الكلي. وأما عن الآلية التي يقوم بها الترفع الحروري الجزئي بالوقاية من الأثر المميت للأشعة، فقد اقترح Var-tak وآخرون (1993) أن المعالجة الحرارية الجزئية تحدث تغيراً ما في الجهاز المناعي (مثل زيادة إنتاج الأنترلوكين 1) يؤدي إلى منح الجسم وقاية شاملة ضد نمو الورم العضلي الليفي Fibrosarcoma المزروع في الفئران. تعزز نتائج دراستنا هنا هذا الاقتراح، فالوقاية الاشعاعية التي أسهمت بها المعالجة الحرارية الجزئية ضد الأثر المميت لأشعة جاما يمكن أن تكون عن طريق حدوث تغير ما في الجهاز المناعي، كزيادة إنتاج الأنترلوكين 1 مثلاً، وللتأكد من هذه الفرضية لابد من القيام ببعض الدراسات على مستوى كيميائي حيوي لتحديد التغيرات البيوكيميائية التي تحدث في الجسم نتيجة للترفع الحروري الجزئي.



الشكل (2) يوضح منحنى البقاء في :
 - المجموعة 3 (ذكور) المعالجة حرارياً (43 °C لمدة 1 ساعة) قبل 20 ساعة من التشعيع (—♦—).
 - المجموعة 4 الشاهدة (ذكور) المشععة فقط (—□—).

من الملفت للنظر في نتائج عملنا هذا أن هناك بعض الاختلاف بين فعالية الوقاية الاشعاعية بين الاناث (PF = 10) والذكور (PF = 7) كما هو واضح في

الشكل (3). قد يكون هذا الفرق مؤشرا على أن للهرمونات الأنثوية دورا معززا لفعل الوقاية الاشعاعية الناتجة عن الترفع الحروري الجزئي، لاحتوائها على كثير من الحموض الأمينية التي يوجد فيها زمر ال-SH الصائدة للجذور الحرة التي يمكن أن تنتج عن تأثير الأشعة المؤينة (Ganassi, 1976; Granner, 1988). وتحتاج هذه الظاهرة إلى دراسة مفصلة لتأييدها إن وجدت ولتحديد الآلية التي تتم بها.



الشكل (3) يوضح مقارنة بين منحنيات البقاء في :

- أنثى مشععة بفترة 20 ساعة بعد المعالجة الحرارية (43°C)

لمدة 1 ساعة (—■—).

- ذكور مشععة بفترة 20 ساعة بعد المعالجة الحرارية

(43°C) لمدة 1 ساعة (—●—).

- مجموع الذكور والأنثى الشاهدة المشععة فقط (—▲—).

توصيات :

تعتبر هذه الدراسة أول عمل يظهر فيه أن للترفع الحروري الجزئي دور واثق من الأثر المميت لأشعة جاما عند الجرذان وبناء على نتائج هذه الدراسة يمكن اقتراح ما يلي :

- دراسة تأثير تغير زمن المعالجة الحرارية.

- دراسة تأثير الزمن الفاصل بين المعالجة الحرارية والتشعيع.

- دراسة الدور الواقى للترفع الحروري الجزئي من أثر الجرعات الاشعاعية الأقل من 9 غري.

- دراسة تأثير عمر و جنس الجرذ على الأثر الواقى.

- إجراء بعض التحاليل البيوكيميائية لالقاء بعض الضوء على الآلية التي تتم بها الوقاية مثل تحديد احتاج الأنترلوكين 1.

كلمة شكر :

نتقدم بالشكر الجزيل للسيد الدكتور إبراهيم عثمان المدير العام لهيئة الطاقة الذرية السورية لتشجيعه ودعمه لهذا العمل كما نشكر أعضاء المخبر العياري الثانوي وخصوصا السيد سمير المتني لقيامه بقياس الجرعة الاشعاعية ولمساعدته في تشجيع الحيوانات، ولا ننسى أن نشكر العاملين في ورشة الميكانيك في قسم الوقاية الاشعاعية والأمان النووي لمساعدتهم في انجاز التصاميم الخاصة بتجهيزات التشعيع.

References :

- [1] Bhanumathi, P. Uma Devi, P. (1993) Abst. book of "International Symposium on Emerging Frontiers in Radiation Biology", Bhabha Atomic Research Center, Bombay, p.96.
- [2] Downing, J.F. Martinez-Valdez, H. Elizondo, R.S. Walker, E.B. Taylor, M.W. (1988) Interferon Research, 8, 143-150.
- [3] Ganassi, E.E. (1976) In "Radiation Injury and Chromosome Repair" (in Russian). Ed. Nauka. Moscow, pp. 42-44.
- [4] Granner, D.K. (1988) In "Harper's Biochemistry". Appleton and Lange, California, twenty-first Ed. pp. 158-220.
- [5] Grdina, D.J. Dale, P. Paunesku, T. Chang-Liu, C-M. Woloschak, G.E. (1995) In the proceedings of the Tenth International Congress of Radiation Research, Germany, Vol. 1 : Congress Abstracts, p. 438.
- [6] Harris, J. W. (1976) Proceedings of an advisory group meeting, Vienna, 1975. International Atomic Energy Agency, Vienna, pp. 11 - 28.
- [7] Jablonska, H. Chomiczewski, K. (1995) In the proceedings of the Tenth International Congress of Radiation Research, Germany, Vol. 1 : Congress Abstracts, p. 237.
- [8] Jiamg, J. Cai, L. Wang-Xianli, (1992) Journal of Radiat. Res. and Radiation-Processing, 10, 232 - 235.
- [9] Kumar, K.S. Srinivasan, V. Palazzolo, D. Weiss, J. Clark, E.P. (1993) Abstract book of "International Symposium on Emerging Frontiers in Radiation Biology", Bhabha Atomic Research Center, Bombay, p. 28.
- [10] Malyuk, V.I. Repetskaya, A.G. Fedorov, V.I. Listrovaya, M.N. (1995) In the proceedings of the Tenth International Congress of Radiation Research, Germany, Vol.1: Congress Abstracts, p. 239.
- [11] Maytin, E.V. Murphy, L.A. Merrill, M.A. (1993) Cancer Research 53, 4952 - 4959.
- [12] Nair, C.K.K. Lal, M. (1993) Abstract book of "International Symposium on Emerging Frontiers in Radiation Biology", Bhabha Atomic Research Center, Bombay, p. 54.

- [13] Neta, R. Douches, S. Oppenheim, J.J. (1986) *Journal of Immunology* 136, 2483 - 2485.
- [14] Meville, A.J. Saunders, D.N. (1988) *Lymphokine research* 7, 201 - 206.
- [15] Segreto, H.R.C. Kimura, E.T. Egami, M.I. Silva, M.R.R. Villar, R.C. Segreto, R. (1995) In the proceedings of the Tenth International Congress of Radiation Research, Germany, Vol. 1 : Congress Abstracts, P. 136.
- [16] Shen, R-N. Hornback, N.B. Shidnia, H. Wu, B. Lu, L. Broxmeyer, H.E. (1991) *International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physiology* 20, 525 - 530.
- [17] Sitasawad, L.S. Kale, R.K. (1993) Abstract book of "International Symposium on Emerging Frontiers in Radiation Biology", Bhabha Atomic Research Center, Bombay, p. 92.
- [18] Vartak, S. George, K.C. Singh, B.B. (1993) *Anticancer Research*, 13, 727 - 730.
- [19] Yoshioka, A. Miyachi, Y. Toda, K. Imamura, S. Hiraoka, M. Abe, M. (1990) *Int. Hyperthermia*, 6, 261 - 267.