

Д.мед.и. Дейнека С.Е., Тураш Г.А., льмед.н. Блиндер Е.А., Тураш Н.Н.
Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И. Медведя, Украина
Буковинский государственный медицинский университет, Украина

**ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ЦИТОТОКСИЧНОСТЬЮ
IN VITRO СОЛЕЙ МЕТАЛЛОВ И ПАРАМЕТРАМИ
ИХ ТОКСИКОМЕТРИИ IN VIVO**

а " • 1 i T 1 . * . . . t . » • с > * < < « < " ff ч с < * 1 ' « , < VJ . - ; ; И

При оценке токсического действия химических веществ наряду с традиционными методами оценки токсичности на лабораторных животных все чаще находят применение и альтернативные методы исследования in vitro, к числу которых относятся и способы изучения токсичности на клеточных и субклеточных системах. Исследования на клеточных культурах обладают высокой чувствительностью и информативностью, простотой и скоростью постановки, хорошей воспроизводимостью результатов [1,2]. К достоинствам этих методов

следует отнести и возможность их стандартизации, а также экономическую рентабельность.

Принимая во внимание указанное выше, нами с использованием метода клеточных культур проведена *in vitro* оценка степени токсичности ряда солей металлов. Возрастающие масштабы производства и использования тяжелых металлов, их высокая токсичность, способность накапливаться в организме человека, вызывать вредное влияние даже в сравнительно низких концентрациях или дозах является мотивированной причиной для отнесения металлов к приоритетным загрязнителям окружающей среды [3,4], что и послужило их выбором в качестве объекта для исследования.

Изучение цитотоксического действия ряда солей металлов проводилось методом двухкратных серийных разведений на перевиваемой культуре клеток He La (карцинома шейки матки). Среду, в которой культивировались клетки, замещали поддерживающей средой, содержащей исследуемые химические соединения в концентрациях от 4000 мкг/мл до 7,8 мкг/мл. В качестве исследуемых солей металлов избраны оксалаты алюминия, железа (II), железа (III), кальция, калия, кобальта, магния и олова, стеараты бария, кальция и свинца, ацетат свинца, йодистый цезий, нитраты кадмия и свинца, сульфат кадмия, которые имеют широкое распространение и применение, в связи с чем могут в ряде случаев проявлять вредное воздействие на человека. Каждое разведение химического агента исследовалось в 3 параллельных сериях.

Объективную оценку токсикологического эффекта при однократном воздействии изучаемых веществ на культуру клеток проводили количественным способом с учетом характеристики роста клеток и связанных с ним явлений. При этом цитотоксическая активность соединений оценивалась микроскопически при помощи инвертированного микроскопа и на ее основании методом пробит-анализа для каждого вещества рассчитывались цитопатические концентрации, вызывающие 50% цитопатических изменений - ЦПК50.

Принимая во внимание практический интерес выявления корреляционных связей между количественными параметрами цитотоксического действия *in vitro* и токсикометрическими величинами, полученными *in vivo*, нами проведено изучение степени корреляции между показателем токсичности для культуры клеток HeLa (ЦПК50) и отдельными параметрами токсикометрии, полученными в экспериментах на лабораторных животных (среднесмертельными дозами при внутрижелудочном введении (DLJO в/ж, белые крысы, мыши), среднесмертельными дозами при внутрибрюшинном введении (DL⁵⁰ в/б), а также порогом острого ингаляционного действия (Lim^{ac} инга) и порогом при однократном **Внутрижелудочном Введении** (Lim^{ac} перос))-

Анализ зависимости между ЦПК⁵⁰ изученных солей металлов и их параметрами токсикометрии выявил в ряде случаев высокие и достоверные корреляционные связи. Наиболее сильно коррелирует указанный показатель цитотоксичности с величинами порогов острого ингаляционного действия ($r = 0,86$;

$p < 0,01$). Однако, для всей совокупности изученных солей металлов между ЦПК⁵⁰ солей металлов для культуры клеток HeLa и величинами их среднесмертельных доз при внутрижелудочном введении (как для белых крыс, так и белых мышей), среднесмертельных доз при внутрибрюшинном введении, пороговыми при однократном внутрижелудочном введении нами не установлено достоверных корреляционных связей ($r < 0,67$; $p > 0,05$). В то же время, анализ зависимости между ЦПК⁵⁰ изученных солей металлов и их параметрами токсикометрии в ряду оксалатов металлов выявил достоверные ($p < 0,01$) корреляционные связи между этим показателем цитотоксичности и среднесмертельными дозами при внутрибрюшинном введении ($r = 0,99$), пороговыми острого ингаляционного действия ($r = 0,98$), пороговыми при однократном внутрижелудочном введении ($r = 0,91$). Следует отметить, что и в отдельном ряду оксалатов металлов между их ЦПК⁵⁰ и величинами среднесмертельных доз при внутрижелудочном введении (для белых крыс и мышей) достоверных корреляционных связей не установлено ($r < 0,67$, $p > 0,05$).

Таким образом, проведенное изучение степени корреляции между параметрами токсикометрии *in vivo* и показателями токсичности для культуры клеток HeLa *in vitro* засвидетельствовало об наличии, в первую очередь, необходимой достоверности в случае установления корреляционных связей между цитопатической концентрацией солей металлов, вызывающей 50% цитопатических изменений, и порогом острого ингаляционного действия, среднесмертельной дозой при внутрибрюшинном пути введения указанных химических соединений.

• с;

Литература

1. Фрешни Р.Я. Культура животных клеток. - Бинوم. Лаборатория знаний, 2010.-706 с.
2. Еропкин М.Ю. Культуры клеток как модельная система в биохимико-токсикологических исследованиях. Дис. ... д-ра биол. наук. - С.-Петербург, 2004. - 354 с. .
3. Алексеев, Ю. В. Тяжелые металлы в агроландшафте. - СПб. : Изд-во ПИЯФ РАН, 2008. - 215 с.
4. Данилин И.А. Металлотионеины как биомаркеры при действии на организмы тяжелых металлов и ионизирующего излучения. Дис. ... д-ра биол. наук. - М., 2010.-287 с.

«льк 'г,< ,ж/ , (t • IV ' i Мт 141 'у • II
>NV' еi r' ,f," • i Wp í , 1 !* ft- '» <V ' * i * 1"! ' < > . М / rt'in •
II