

КИЇВСЬКИЙ ІНСТИТУТ МЕДИЦИНИ ПРАЦІ  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
І АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ

На правах рукопису

Пашенко Олена Олександрівна

УДК 613.6:667.218+667.286:577.152.199.1+578.115

ГІГІЄНИЧНА ЗНАЧИМІСТЬ ЗМІН КОМПОНЕНТІВ ГІДРОКСИЛАЗНОЇ  
СИСТЕМИ ТА ПРОЦЕСІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ  
ПРИ ДІЇ ДЕЯКИХ БАРВНИКІВ ТА ЇХ НАПІВПРОДУКТІВ

14.00.07 - Гігієна

А в т о р е ф е р а т

дисертації на здобуття вченого ступіня  
кандидата біологічних наук

Київ - 1993



00814718 (Т)

Роботу виконано у Харківському інституті гігієни праці та профзахворювань.

## Наукові керівники:

доктор біологічних наук, професор Ф.А.Колодуб  
доктор медичних наук, професор Н.М.Василенко

## Офіційні опоненти:

чл. кор. АН України, професор Ю.С.Каган  
кандидат медичних наук, вед.н.с. В.А.Стежка

Провідна /головна/ організація: Науково-дослідний інститут гігієни харчування.

Захист дисертації відбудеться "\_\_\_" \_\_\_\_\_ 1993 р.  
о \_\_\_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої Ради Д.088.18.01  
"Гігієна" при Київському інституті медицини праці МОЗ та АН  
України за адресою: 252033, Київ-33, вул.Саксаганського, 75.

З дисертацією можна ознайомитись в науковій бібліотеці інституту.

Автореферат розіслано "\_\_\_" \_\_\_\_\_ 1993 р.

Вчений секретар  
Спеціалізованої Ради  
канд. мед. наук

А.І.Ковальова

## Загальна характеристика роботи

Актуальність теми. Розширення масштабу виробництва товарів народного споживання неможливо без збільшення випуску продукції легкої промисловості, в асортименті якої одне з провідних місць належить різним видам текстилю. У свою чергу успішний розвиток текстильної промисловості обумовлює необхідність її забезпечення високоякісними барвниками.

У зв'язку з цим, як в Україні, так і за її межами, постійно розроблюються технології одержування нових марок барвників, які могли б задовольнити все зростаючі вимоги процесу фарбування тканин.

У номенклатурі барвників, синтезованих на підприємствах аніліно-фарбувальної промисловості, висока питома вага дисперсних азобарвників та кубозолів, а отже великі масштаби їх виробіток, що потребує подальшого удосконалення систем профілактичних заходів. Це обґрунтовує необхідність оцінки реальної небезпеки зазначених барвників при їх надходженні до організму, особливо на порогових рівнях впливу, які є визначаючими при регламентуванні гранично-припустимих концентрацій барвників у повітрі робітничої зони. Рішення цієї задачі можливо при доповненні існуючих прийомів токсикологічної оцінки барвників більш чутливими критеріями вияву впливу на організм цих сполук.

Науково-обґрунтована розробка перелічених питань потребує наявності даних не тільки про конкретні прояви токсичності, але й про механізми токсикодинаміки барвників.

Як відомо /А.И. Арчаков, 1975, 1988, Д.Парк, 1970/, початковим етапом біотрансформації більшості ксенобіотиків, є їх гідроксилювання по типу монооксигеназної реакції, у ході якої один з атомів активованого кисню впроваджується в молекулу окислюємої сполуки. Активування кисню забезпечується переносом електрону на молекулу кисню з відновленого нікотинамідаденідинуклеотидфосфату /НАДФН/ в електроннотранспортному ланцюзі ендоплазматичного ретикулуму, основними компонентами якого є НАДФН-цитохром В<sub>5</sub> та Р<sub>450</sub>-редуктаза, цитохроми В<sub>5</sub> та Р<sub>450</sub>.

Ці процеси супроводжуються утворенням активованих форм кисню /Ю.А.Владимиров и соавт., 1972, А.И.Журавлев, 1991/, які поряд з окисненням надходжуючих до організму хімічних сполук мо-

жуть ініціювати процеси перекисного окислення ліпідів /ПОЛ/ в мікросомальних мембранах, чинити вплив на їх ліпопротеїдну архітектуру і, таким чином, викликати вторинні зміни функціональної активності монооксигеназної системи.

Одже, можна зробити припущення, що при дії хімічних сполук, залежно від їх інтенсивності, в зазначених системах можуть виникати зміни, що характеризують різні стадії компенсаційно-приспосувальних або патохімічних реакцій організму, облік яких може виявитись критеріально значимим при обґрунтуванні гігієнічних регламентів.

Мета та завдання дослідження. Виходячи із вищевикладеного, метою роботи є виявлення гігієнічної значимості змін компонентів електронотransпортного ланцюга монооксигеназної системи /МОС/, а також ПОЛ в мікросомах печінки як показника дії на організм різних барвників та деяких напівпродуктів їх синтезу.

З числа кубозолів для вивчення були обрані як близькі, так і істотно відрізняючихся по хімічній структурі сполуки, зокрема: Червоно-коричневий Ж /ЧКЖ/, Яскраво-рожевий Ж /ЯРЖ/, Сірий С /СС/ – похідні тіоіндіго; Яскраво-зелений Ж та С /ЯЗЖ/ – похідні бензатрону; Золотисто-жовтий ЖХ /ЗЖХ/ – похідне дибензпиренхінону та Блакитний К /БК/ – похідне диантрогідрохінозину.

З числа нароблюваних дисперсних азобарвників для вивчення були обрані: Жовтогарячий 2К /ЖГ-2К/ як родоначальник аміноазобензолів, а також Червоний Ж /ЧЖ/; Темно-синій З /ТСЗ/; Жовто-коричневий Ж /ЖКЖ/, Рубіновий /Р/, в азо- або діазоскладаючих увійшли такі реакційоздатні групи, як  $CN$ ,  $B_2$ ,  $Cl$ , диспергатор Реакс /Уфоксан/, що входить /від 50 – до 70 %/ до складу випускних форм азобарвників, нітробензол та його монохлорпохідні, що являють собою напівпродукти синтезу барвників.

Досягнення поставленої в роботі мети здійснювалось рішенням таких конкретних задач:

1. Визначити характер впливу обраних до вивчення сполук на вміст та активність основних компонентів електронотransпортного ланцюга, в динаміці підгострої /при введенні/ до шлунку та хронічної інгаляційної дії.

2. Провести інтегральну характеристику інтенсивності вільно-радикальних процесів та активності систем антирадикального

захисту в мікросомах печінки шурів на різних рівнях впливу окремих кубозолів, дисперсних азобарвників, нітробензолу та його хлоропохідних по результатам досліджень спонтанної, та індукуючої  $Fe^{2+}$  чи  $H_2O_2$  хемілюмінесценції.

3. Оцінити інтенсивність різних стадій ПОЛ шляхом визначення первинних, проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ в мікросомах печінки шурів під впливом окремих представників кубозолів, дисперсних азобарвників та напівпродуктів їх синтезу.

4. Вивчити взаємозв'язок змін компонентів електроннотранспортного ланцюга та процесів ПОЛ у мікросомах печінки під впливом нітробензолу та його хлоропохідних на фоні індукції електроннотранспортного ланцюга фенобарбіталом.

5. Порівняти зміни МОС та ПОЛ з патогномонічними проявами токсикодинаміки вивчених сполук для визначення їх критеріальної значимості з метою гігієнічної регламентації.

Дослідження проведені у рамках виконання науково-дослідних робіт: СН.14.02.0027.86 № держ. реєстрації ОІ.86.0054757. "Вивчити умови праці, стан здоров'я працюючих у виробництві розчинених форм кубових барвників - кубозолів та обґрунтувати принципи їх гігієнічного нормування". 14.02.0152.86 № держ. реєстрації ОІ.86.0054756. "Вивчити токсикодинаміку та обґрунтувати гігієнічні нормативи для дисперсних азобарвників та напівпродуктів виробничного об'єднання "Пігмент". 14.02.13.88 № держ. реєстрації ОІ.88.0005127 "Вивчити гігієнічну значимість показників токсикодинаміки нітробензолу, орто- та паранітрохлорбензолу з обліком ролі моноксигеназної системи печінки". № держ. реєстрації ОІ.90.0016666. "Вивчити токсикодинаміку та обґрунтувати гігієнічні регламенти з обліком віддалених ефектів для індивідуальних та сумішних марок дисперсних барвників".

Наукова новизна та теоретична значимість. В результаті виконання роботи вперше, відповідно до вивчених барвників, дана комплексна оцінка стану основних компонентів електроннотранспортного ланцюга моноксигеназної системи, інтенсивності вільнорадикальних процесів та ПОЛ у мікросомах печінки при дії на організм відрізняючихся по хімічній структурі дисперсних азобарвників та різних марок кубозолів та напівпродуктів їх синтезу. Виявлені особливості змін компонентів МОС та процесів ПОЛ в мік-

росомах печінки залежно від хімічної структури, інтенсивності дії та шляхів надходження в організм дисперсних азобарвників, кубозолів та напівпродуктів їх синтезу. Встановлена залежність змін компонентів МОС від інтенсивності вільно-радикальних процесів та ПОЛ в мікросомах печінки шурів під впливом окремих із вивчених сполук. Дана критеріальна оцінка значимості виявлених змін показників МОС та процесів ПОЛ у мікросомах печінки з метою їх використання при гігієнічному регламентуванні дисперсних азобарвників та кубозолів у повітрі робочої зони.

Практична значимість роботи. Проведена на основі результатів виконаних досліджень критеріальна оцінка зрушень компонентів МОС та ПОЛ на рівні порогових концентрацій використана /кубозолі ЧКК та ЯЗЖ, дисперсний азобарвник /ЖГ-2К/, або буде використана /дисперсні азобарвники ЧЖ, ТС-3, ЖК-2Ж/, при коректуванні ГПК вивчених сполук.

На захист виносяться такі основні положення:

1. Вивчені представники дисперсних азобарвників, кубозолів, нітробензол та його монохлорпохідні, незалежно від шляху їх надходження в організм, при відповідних інтенсивностях дії та в залежності від хімічної структури сполук визивають зміни основних компонентів МОС – цитохромів В<sub>5</sub> та Р<sub>450</sub> в мікросомах печінки шурів.

2. Паралельно із зрушеннями компонентів МОС під впливом окремих дисперсних азобарвників, кубозолів, нітробензолу та його хлорпохідних виникають зміни процесів перекисного окислення ліпідів, як наслідок посиленого утворення активованих форм кисню, здатних викликати вторинні порушення функціонування МОС.

3. Зміни вмісту цитохромів В<sub>5</sub>, та особливо Р<sub>450</sub>, а також деяких показників ПОЛ, при різних інтенсивностях впливу, у тому числі і на ранніх етапах, відображають різні стадії компенсаційно-приспосувальних реакцій організму під впливом дисперсних азобарвників, кубозолів різної хімічної природи, а також нітробензолу та нітрохлорбензолів, що дозволяє більш обґрунтовано оцінювати діючі та, що особливо важливо, порогові дози, або концентрації при гігієнічній регламентації вивчених сполук.

Апробація роботи. Основні положення дисертації доповідались та обговорювались на Вченой раді, конференції молодих вчених

/1987/. Матеріали дисертації включені в доповіді на міжнародному симпозиумі "Проблеми токсикології та прикладної екології" /Москва, Пермь, 1991/, XI з'їзді гігієністів України /Одеса, 1991/.

По матеріалам дисертації в журналах, збірниках, матеріалах наукових з'їздів та конференцій опубліковано 6 наукових робіт.

Структура та обсяг роботи. Дисертація складається з вступу, огляду літератури /1 та 2 глави/, методичної частини "3 глава/, викладення результатів власних досліджень та закінчення, висновків та списку використаної літератури. Дисертація викладена на 200 сторінках машинописного тексту, включаючи 36 таблиць. Бібліографія подана 191 джерелом, із яких 123 вітчизняних та 78 іноземних.

## ЗМІСТ РОБОТИ

Обсяг, об'єкт та методи досліджень. Відповідно до основної задачі дослідження, якою було виявлення гігієнічної значимості та інформаційності змін компонентів МОС та ПОЛ в мікосоммах печінки як показників дії на організм різних хімічних сполук, дослідження проведені в експерименті на 1200 статевозрілих білих щурах - самцях с масою тіла 180-250 г.

Об'єктом вивчення з'явилися 17 хімічних сполук, або сумішних композицій, вибір яких був обумовлений, як масштабістю їх застосування в аніліно-фарбувальній та текстильній промисловості, так і особливостями їх складу, або хімічної структури, приналежності до того, або іншого класу небезпеки.

Для дослідження характеру можливих змін компонентів МОС та ПОЛ, як модель інтоксикації, нами була обрана підгостра /5 та 30 введень/ дія при введенні їх до шлунку у вигляді 1-2% емульсії, або суспензії у соняшниковій олії. Використовувались ізотоксичні дози, дорівнюємі 0,1 ДЛ<sub>50</sub>, які складали для НВ, о-НХБ, п-НХБ відповідно 0,07; 0,05 та 0,08 г/кг, а кубозолі та дисперсні азобарвники вводились із рахунку 1 г/кг.

Враховуючи, що в виробничих умовах переважним шляхом надходження хімічних речовин до організму є органи дихання, поряд з введенням до шлунку, проводилось дослідження впливу окремих представників кубозолів, зокрема ЧЮЖ та ЯЗЖ, а також азобарвників ЖГ-2К та ЧЮЖ, при інгаляційній їх дії шляхом динамічної /1;

2,5 та 4 місяці/ інгаляції шурів щодня /5 раз на тиждень/ при 4-х годинній експозиції з випробуванням концентрацій 25; 30 або 50 мг/м<sup>3</sup>, викликавшим, по даним Н.М.Василенко і співавт. /1985, 1983/, И.В.Завгороднього /1989/, В.И.Звездой /1990/, виразний токсичний ефект, або 5 мг/м<sup>3</sup>, близької, за даними цих же авторів, до порогових рівнів впливу.

Контроль за режимом концентрацій в отруйних камерах здійснювався за допомогою методів, розроблених фізико-хімічною лабораторією інституту.

Через 16-18 годин після 5-ти та 30-ти кратного введення до шлунку, або через 1; 2,5 та 4 місяці інгаляційного впливу прийнятих до вивчення сполук в мікосомах печінки проводилось визначення комплексу показників, характеризуючих стан МОС та ПОЛ.

З метою з'ясування можливості нормалізації, виникаючих у процесі хронічного впливу, змін компонентів МОС та ПОЛ, визначення прийнятих до вивчення показників проводилось й через 1 місяць після закінчення інгаляційної дії.

Визначення впливу вивчених сполук на стан МОС досліджували у мікосомах печінки /В.В.Лемешко, 1980/. Активність НАДФН-цитохром-с-редуктази, вміст цитохромів В<sub>5</sub> та Р<sub>450</sub> визначались методами диференціальної спектрофотометрії /И.И.Карузина, А.И. Арчаков, 1977/, вміст білка в мікосомальній фракції за методом Lowry /1951/.

Для характеристики процесів ПОЛ проводили визначення дієвої кон'югації ненасичених жирних кислот /И.Д.Стальная, 1977/, малонового діальдегіду /И.Д.Стальная, Т.Г.Гаришвили/. Про вміст гідроперекисей судили на підставі даних визначення "швидкого спалаху" та загальної світосуми індукованої хемілюмінесценції.

Інтегральна характеристика інтенсивності вільно-радикальних процесів та активності систем антиоксидантного захисту оцінена по результатам визначення спонтанної та індукованої Н<sub>2</sub>О<sub>2</sub>-хемілюмінесценції, реєструємих на хемілюмінометрі ХЛМЦ-01.

Усі одержані дані піддані статистичній обробці. Наведені нижче зазначення на зміни вивчавшихся показників відносяться лише до статистично-вірогідних зрушень при  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБМІРКУВАННЯ

Проведені дослідження дозволили встановити, що при підго-

струму впливі на організм практично усіх вивчених нами кубозолів, незалежно від їх хімічної структури, як це слідує з таблиці I, спостерігалась активація електроннотранспортного ланцюга гідроксилазної системи, яка проявлялася збільшенням рівня цитохромів B<sub>5</sub> та P<sub>450</sub>. Причому зміни вмісту цитохромів виникали не тільки при тривалому /30 введень/ надходженні кубозолів до організму, але й вже на ранніх /5 введень/ етапах впливу. І тільки при дії кубозоля ЯЗЖ фаза збільшення цитохрому P<sub>450</sub>, зареєстрована на початкових етапах, змінювалась виразною тенденцією до зниження вмісту цитохрому P<sub>450</sub> наприкінці досліду.

Одержані дані про збільшення вмісту цитохромів B<sub>5</sub> та/або P<sub>450</sub> при дії кубозолів дозволяють констатувати наявність у них індуктивних властивостей.

Стабільна активація МОС, як це видно з таблиці I, мала місце і при багаторазовій дії вивчених нами дисперсних азобарвників. І тільки азобарвник Рубіновий, із збільшенням кратності введення /до 30/, приводив до деякого зниження вмісту цитохрому B<sub>5</sub>, що можливо пов'язано з особливостями хімічної структури, зокрема з наявністю в діазоскладаючій молекули CN-групи.

В цілому, на підставі отриманих даних можна зробити висновок, що, незважаючи на різницю у строках виникнення, активація електроннотранспортного ланцюга гідроксилазної системи печінки, що супроводжувалась збільшенням активності, або рівня входжучих до неї компонентів, є характерною для впливу більшості вивчених нами кубозолів та азобарвників і, таким чином, може служити досить інформативним критерієм оцінки взаємодій їх з організмом.

Встановивши характер і ступінь впливу вивчених нами сполук на компоненти МОС при підгострій дії, та ураховуючи, що вони надходять до організму в виробничих умовах переважно через дихальні шляхи, стан МОС досліджувався і при інгаляційному впливі на рівні різних концентрацій окремих представників кубозолів, зокрема ЧКЖ, та ЯЗЖ, азобарвників /ЧКЖ та Ж-2К/ та диспергатора Реакс, який входить до складу випускних форм азобарвників.

У цілому, отримані дані, наведені на малюнку I та 2, дозволяють констатувати, що характер впливу кубозолів ЧКЖ та ЯЗЖ на системи гідроксилювання в мікосоммах печінки визначається інтенсивністю їх впливу та тривалістю надходження до організму.

Таблиця I

Вміст цитохромів B<sub>5</sub> та P<sub>450</sub> /нм/мг білка/ у мікросомах печінки шурів при багаторазовому введенні до шлунку кубозолів та азобарвників у дозі I г/кг

Вивчені барвники		Кількість введень	Цитохром B <sub>5</sub>	Цитохром P <sub>450</sub>
			X ± x	X ± x
Кубо-золі	Червоно-коричневий Ж	Контроль	267,1±24,9	26,2±1,9
		5	273,4±24,2	35,7±2,6*
		30	475,1±43,4*	32,4±3,1**
	Сірий С	5	410,1±29,9*	43,5±2,3*
		30	253,1±30,6	31,9±3,3
	Яскраво-рожевий	5	293,2±24,4	25,1±1,8
		30	305,2±38,6	27,2±2,9
	Золотисто-жовтий	5	558,0±51,1*	58,1±3,9*
		30	279,4±36,3	30,0±1,6
	Яскраво-зелений С	5	465,3±30,1*	34,6±2,8**
30		348,4±25,1**	43,0±3,1*	
Яскраво-зелений Ж	5	441,3±34,4*	37,6±2,4*	
	30	277,3±23,0	19,8±2,6**	
Азо-барвни-ки	Жовто-гарячий 2К	Контроль	304,4±18,4	32,2±2,5
		5	331,1±17,2	46,2±10,1**
		30	455,3±38,9*	54,8±9,3*
	Жовто-коричневий 2Ж	5	396,4±31,3**	48,4±2,6*
		30	397,3±33,5**	48,5±4,4*
	Червоний Ж	5	361,2±30,3**	39,6±2,5
		30	356,1±33,3**	44,6±3,8**
	Рубіновий	5	363,3±22,3	43,7±2,4*
		30	259,1±18,4**	25,2±2,3**
	Червоно-коричневий	5	326,2±17,6**	36,2±2,3
30		398,7±24,3*	40,7±2,5*	
Нітробензол	Контроль	270,2±22,3	37,0±2,1	
	5	318,7±42,2	27,2±2,1*	
	30	326,1±22,4**	26,0±3,7*	
Ортонітрохлорбензол	5	345,3±27,3**	26,0±2,0*	
	30	310,5±22,6**	26,1±3,7*	
Паранітрохлорбензол	5	227,7±11,1**	29,7±2,3*	
	30	258,4±9,2	31,0±3,4*	

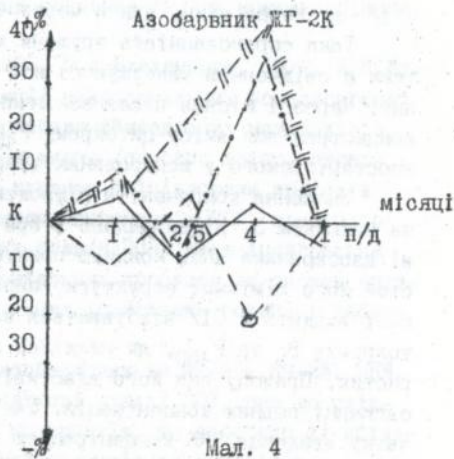
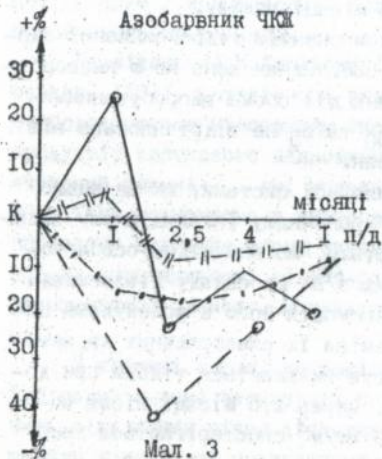
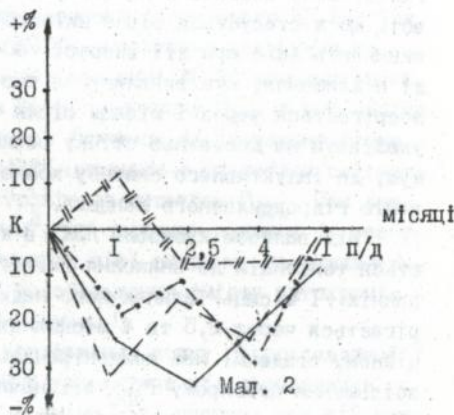
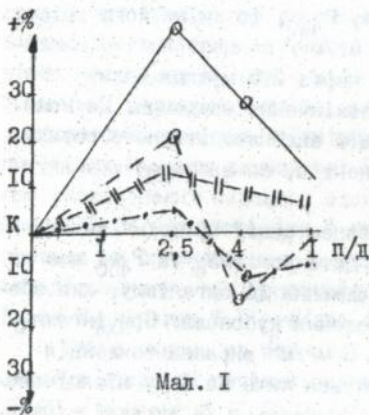
Примітка: \* - вигогідне зрушення /р ≤ 0,05/;

\*\* - тенденція до зрушення /0,1 > р > 0,05/.

Вплив інгаляційного введення деяких барвників на рівень цитохромів P<sub>450</sub> і B<sub>5</sub> у мітосомах печінки щурів

Кубозоль ЧКМ

Кубозоль ЯЗМ



— 25-50 мг/м<sup>3</sup>  
 - - - - - 5 мг/м<sup>3</sup>

— 25-50 мг/м<sup>3</sup>  
 - - - - - 5 мг/м<sup>3</sup>

Цитохром P<sub>450</sub>

Цитохром B<sub>5</sub>

o - вірогідне зрушення /P ≤ 0,05/

Так, кубозоль ЧСЖ приводив до зниження рівня цитохрому  $B_5$ , причому не тільки в токсичній концентрації /30 мг/м<sup>3</sup>/ /Н.М.Василенко и сотр. 1985, 1989/, але й при тривалому /4 місяця/ інгаляційному введенні в концентрації 5 мг/м<sup>3</sup>, близької до порогової. Що ж стосується рівня цитохрому  $P_{450}$ , то зміни його вмісту виникають лише при дії високої /30 мг/м<sup>3</sup>/ концентрації у вигляді підвищення, яке виявляється вже через 2,5 місяця впливу, та зберігається через 1 місяць після закінчення введення. Це може указувати на достатньо стійку реакцію ендоплазматичного ретикулу до індуктивного синтезу компонентів, що забезпечують активність гідроксилазного ланцюга.

Під впливом кубозоля ЯЗЖ, в концентрації 50 мг/м<sup>3</sup> виявляється тенденція до зниження вмісту цитохромів  $B_5$  та  $P_{450}$  вже на ранніх /1 місяць/ етапах його надходження до організму, яка зберігається через 2,5 та 4 місяця введення кубозоля. При інгаляційному введенні ЯЗЖ концентрацією 5 мг/м<sup>3</sup> виразна тенденція збільшення цитохрому  $P_{450}$  відзначається лише на I-му місяці введення, тоді як рівень цитохрому  $B_5$  знижується /у вигляді тенденції/ як через один, так й через 4 місяці впливу.

Така спрямованність зрушень компонентів гідроксилазної системи є свідченням ушкоджуючої дії ЯЗЖ. Однак воно не є незворотним. Через 1 місяць після закінчення дії обома випробуванними концентраціями вміст цитохрому  $P_{450}$  та  $B_5$  не відрізняється від спостережуваного у контрольних тварин.

Зниження компонентів гідроксилазної системи, як це видно за малюнком 3, відзначалось і при хронічному інгаляційному впливі азобарвника ЧСЖ. Можливо припустити, що внаслідок особливостей його хімічної структури /поряд з  $B_5$  до складу діазоскладаючої входить й  $Cl$ / відбувається взаємодія його з молекулами цитохромів  $B_5$  та  $P_{450}$ , як наслідок зміна їх спектральних характеристик. Причому оця його властивість виявляється тільки при досягненні певних концентрацій. Так, через 2,5 місяці після початку введення ЧСЖ концентрацією 5 мг/м<sup>3</sup> спостерігається лише тенденція до зниження рівня обох цитохромів, тоді як більш висока концентрація /25 мг/м<sup>3</sup>/ ЧСЖ приводить до вірогідного зниження їх вмісту.

Примітно, що навіть через 1 місяць після закінчення дії азобарвника ЧСЖ зберігалось вірогідне зниження рівня цитохрому

P<sub>450</sub>. Можливо, що при інгаляційному введенні азобарвника ЧСК концентрацією 25 мг/м<sup>3</sup> він не тільки взаємодіє з молекулою цитохрому P<sub>450</sub>, але й впливає на його синтез.

Пригнічуюча дія на компоненти гідроксилазної системи виявлена і при хронічному впливі азобарвника дисперсного ЖГ-2К. Так, відзначено зниження активності НАДФН-цитохром-с-редуктази та рівня цитохрому P<sub>450</sub> при 4-місячному введенні ЖГ-2К концентрацією 25 мг/м<sup>3</sup>. Незважаючи на те, що вміст цитохрому P<sub>450</sub> у цей період у мікосомах печінки не змінювався /малюнок 4/, зниження рівня цитохрому P<sub>450</sub> та активності НАДФН-цитохром-с-редуктази свідчить про сповільнення переносу електронів на цитохром P<sub>450</sub>. При введенні ЖГ-2К концентрацією 5 мг/м<sup>3</sup>, як свідчить малюнок 4, реєструється не пригнічення, а активація цієї системи, що виявляється збільшенням, або тенденцією до збільшення вмісту цитохромів P<sub>450</sub> та P<sub>450</sub> через 2,5 та/або 4 місяця.

Таким чином, на підставі дослідження стану гідроксилазної системи мікосом печінки виявлена ушкоджуюча дія азобарвника ЖГ-2К в концентрації 25 мг/м<sup>3</sup>, а зміни цієї системи при дії меншої /5 мг/м<sup>3</sup>/ концентрації можна розцінювати, як компенсаційно-приспосувальну реакцію.

Як відомо /А.И. Арчаков, 1988, Ю.А. Владимиров, 1972, А.И. Журавлев, 1991/, каталітичні реакції мікосомальних монооксигеназ супроводжуються утворенням високореакційноздатних метаболітів, продуктів часткового відновлення кисню /перекис водню, супероксидний радикал/, які можуть служити ініціаторами процесів ПОЛ. Тому, одночасно з визначенням компонентів МОС, нами було проведено вивчення стану окремих стадій ПОЛ, дана інтегральна оцінка інтенсивності вільно-радикальних процесів та систем антирадикального захисту. Результати цих досліджень подані у таблиці 2.

З таблиці видно, що такі азобарвники як ЖГ-2К, ЖЧ-2Ж, ЧСК, Рубіновий значно активували початкові стадії ПОЛ, про що свідчить підвищення рівня дієнових кон'югатів, що зростало зі збільшенням тривалості надходження азобарвників до організму.

Усі вивчені азобарвники, за винятком ЧЖ, активують і кінцеві етапи ПОЛ, одні з виявів чого є збільшення вмісту малонового діальдегіду.

Додатковим доказом активації процесів ПОЛ при підгострому

Таблиця 2

Вірогідні зміни /у % до контролю/ вмісту продуктів ПОЛ та інтенсивності хемілюмінесценції в мікосомах печінки шурів при дії деяких барвників та напівпродуктів їх синтезу

Спосіб введення	Назва барвника	Доза або концентрація	Кількість введення, тривалість	Діено-ві ко-нюга-ти	Малоно-вий ді-альде-гід	Спонтан-на хемі-люмінес-ценція	Хемілюмі-несценція на $F_c^{2+}$	
Введення до шлунку	ЖГ-2К	I г/кг	5	+42,3	+33,3*		+42,7	
			30	+55,7	+55,2	+60,4	+49,8	
	ЧЖ	I г/кг	5			+86,3	-31,4*	
			30			+89,6	-21,8*	
	ЖЧ-2Ж	I г/кг	5	+18,0*	+76,0	+73,9	-29,7*	
			30	+33,0	+53,2	+85,6	-25,6*	
	ЧЮЖ	I г/кг	5	+21,8*	+21,3*	+53,9	+36,9*	
			30	+29,7	+46,8	+71,4	+40,3	
	Рубі-новий	I г/кг	5	+47,6		+75,6	+60,6	
			30	+107,5	+20,2	+62,3	+263,0	
	НВ	0,07 г/кг	5	-32,7		+23,2	+33,9*	
			30		-42,4	+41,3		
	О-НХБ	0,08 г/кг	5	+34,5	+58,4	+144,5		
			30	+33,6		+45,2		
	П-НХБ	0,07 г/кг	5	-24,1*	+42,0	+114,8	+24,3*	
			30	+31,6				
	Інгаляційно	<u>Кубозоль</u>	50 мг/м <sup>3</sup>	I м-ць		-55,3	-51,0	-30,0
				2,5 м-ця				-20,0
5 мг/м <sup>3</sup>		I м-ць	+54,0	-28,6	+80,0			
		2,5 м-ця	+36,0*	-44,3		-12,3		
4 м-ця		+30,7*	-22,3					
<u>Азобарвник</u>		ЧЮЖ	25 мг/м <sup>3</sup>	I м-ць			+39,4	
				2,5 м-ця		+48,9	+43,7	-25,9
		5 мг/м <sup>3</sup>	I м-ць	+36,0	+56,6	+56,1		
			2,5 м-ця				+34,9*	
	4 м-ця							

Примітка: \* - тенденція до зрушення / $O, I > p > 0,05$ /.

впливі азобарвників є дані, отримані при визначенні інтенсивності спонтанної хемілюмінесценції. Як свідчить таблиця 2, її збільшення реєструвалось при дії усіх вивчених нами азобарвників.

Отже, біотрансформація останніх супроводжується утворенням активних вільно-радикальних форм кисню, частина з яких, рекомбінуючись, обумовлює посилення спонтанної хемілюмінесценції.

Із даних, наведених у таблиці 2, видно також, що усі вивчені азобарвники впливали на інтенсивність хемілюмінесценції, індукованої  $Fe^{2+}$ , що свідчить про зміни рівня гідроперекисей ліпідів. Так, азобарвники ЧЖ та ЖК-2Ж викликали зниження, а ЖГ-2Ж та Рубіновий, навпаки, приводили до їх збільшення.

Найбільш можливою причиною виявлених відмін є різна ступінь впливу вивчених азобарвників на окислюємість утворюваних в результаті інтенсифікації ПОЛ гідроперекисей.

На відміну від азобарвників, при дії НВ та його хлорпохідних, як свідчить із таблиці 2, спостерігалась як інтенсифікація, так і сповільнення окремих стадій пероксидації ліпідів.

Проте, загальним для них було те, що як зміни у рівні дієвоних кон'югатів, так особливо в інтенсивності спонтанної хемілюмінесценції, виникали вже на початкових /5 введень/ етапах. Ні п-НХБ, ні о-НХБ не чинили впливу на вміст гідроперекисей, ні на системи антирадикального захисту. І лише нітробензол викликав деяке збільшення інтенсивності та зниження хемілюмінесценції, індукованої  $H_2O_2$ , що свідчить про активацію систем антирадикального захисту.

Таким чином, на підставі даних, одержаних при вивченні процесів ПОЛ, в умовах підгострого впливу деяких азобарвників та напівпродуктів їх синтезу, можна констатувати виникаючий вже на ранніх стадіях, виражений їх вплив на вказані процеси, ступінь та напрям якого залежить як від хімічної структури вивчених сполук, так і від тривалості впливу.

Для вивчення стану процесів ПОЛ в умовах хронічної інгалаційної дії було обрано одномісячне інгалаційне введення кубозоля ЧЖ /представник класу тіоіндигоїдних барвників в концентраціях 5, 30 та 50 мг/м<sup>3</sup>/ та динамічне /І; 2,5 та 4 місяця/ хронічне введення кубозоля ЯЖЖ /представник барвників на основі віолантрону/, а також дисперсним азобарвником ЧЖЖ.

Отримані дані свідчать, що ступінь вираженості змін процесів ПОЛ при введенні кубозоля ЧКЖ залежить від дози надходжущого до організму кубозоля. Зміни продуктів ПОЛ, виникаючі на пороговому рівні /5 мг/м<sup>3</sup>/ при токсичних концентраціях кубозоля /30 та 50 мг/м<sup>3</sup>/ ставали більш виразними, набували характер не тільки тенденції, але й вірогідного зрушення. Відбувалась активація процесів ПОЛ, що відобразилось не тільки в збільшенні вмісту дієнових кон"югатів, маленового діальдегіду, гідроперекисей, але й інтенсивності спонтанної хемілюмінесценції, яка є інтегральним показником швидкості проходження процесів ПОЛ у цілому. Значне збільшення світосуми хемілюмінесценції, індукуюмої Н<sub>2</sub>О<sub>2</sub>, що спостерігалось при високих концентраціях кубозоля /30 та 50 мг/м<sup>3</sup>/, скоріше усього обумовлено пригніченням систем антирадикального захисту мікросомальної фракції печінки, хоча могло бути поєднано із збільшенням активності супероксиддисмутаза, рекомбінуючих супероксидні радикали.

Зміни показників ПОЛ при дії кубозоля ЯЗЖ в концентраціях 50 та 5 мг/м<sup>3</sup>, як це видно з таблиці 2, носять в основному односпрямований характер у вигляді зниження рівня маленового діальдегіду, що виникає вже на першому місяці впливу та зберігається до кінця 4 місячного введення. Вміст гідроперекисей при дії ЯЗЖ також знижено як на токсичному, так і на пороговому рівнях у тіж самі періоди впливу /1 та 2,5 місяці/. Значно знижено на початковому етапі введення і інтенсивність спонтанної хемілюмінесценції. Усі ці факти можуть свідчити про можливість наявності у кубозоля ЯЗЖ антиоксидантних властивостей.

Збільшення ж утворення первинних продуктів ПОЛ /дієнові кон"югати/ та інтенсивності спонтанної хемілюмінесценції, реєструємо із збільшенням /до 4 місяців/ тривалості впливу кубозоля ЯЗЖ в концентрації 50 мг/м<sup>3</sup> указує на підсилення процесів ПОЛ.

Отож, залежно від дози надходжущого до організму кубозоля ЯЗЖ, він може мати, імовірно, як про- так і антиоксидантні властивості.

При дії токсичної концентрації азобарвника ЧКЖ, як це видно з таблиці 2, відбувається інтенсифікація як вільно-радикальних процесів у цілому /збільшення рівня спонтанної хемі-

люмінесценції від 39,4 до 56,1 %, так і початкових та кінцевих стадій ПОЛ. Під впливом саме цієї концентрації /25 мг/м<sup>3</sup>/ азобарвника ЧЖ, як було відзначено вище, виникали і виявлені зміни компонентів гідроксилазної системи у виді зниження рівня цитохромів В<sub>5</sub> та Р<sub>450</sub>.

Вказуючи на наявність взаємозв'язку між змінами вмісту цитохромів В<sub>5</sub> та Р<sub>450</sub> та ступенем виразності і спрямованістю зрушень активності окремих стадій ПОЛ, належить звернути увагу на різноманітність відношень між ними. Так, наприклад, вплив азобарвника ЧЖ приводив лише до незначного збільшення рівня цитохрому Р<sub>450</sub>. Вміст цитохрому В<sub>5</sub>, так само як і рівень дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду при цьому вірогідно не змінювався, а вміст гідроперекисей ліпідів, судячи по виразній тенденції до зниження Fe<sup>2+</sup> індукованої хемілюмінесценції, навіть дещо знизився. Одночасно з цим реєструвалось вірогідне збільшення спонтанної хемілюмінесценції. Зміни такої спрямованості можуть розцінюватися як компенсаційно-приспосувальна реакція монооксигеназної системи, спрямована на біотрансформацію надходячого до організму азобарвника ЧЖ. За рахунок збільшення основного компоненту МОС - цитохрому Р<sub>450</sub> підвищується, очевидно, й швидкість активування молекул кисню. Частина з яких використовується в гідроксилазних реакціях, а частина, рекомбінуючись, викликає надслабке свічення, або спонтанну хемілюмінесценцію /А.И. Арчаков, 1988/.

Під впливом азобарвника Рубінового, на фоні збільшення на початкових етапах введення вмісту цитохрому Р<sub>450</sub> та інтенсивності спонтанної хемілюмінесценції, вірогідно збільшується вміст гідроперекисей. Причому з збільшенням кількості введень це зрушення стає ще більш значним. Незалежно від конкретних механізмів, що приводять до зростання вмісту гідроперекисей ліпідів, що може розцінюватися як одна з можливих причин порушень ліпопротеїдної структури, мікосомальних мембран, що в свою чергу впливає на активність локалізованих у мембрані компонентів електроннотранспортного ланцюга, зокрема цитохрому Р<sub>450</sub>, у вмісті якого, до 30 введень, виявляється тенденція до зниження.

Інший характер зрушень, як це слідчить з вишевикладених даних, відмічається при дії азобарвників ЖГ-2К, ЖЧ-2Ж та ЧЖ.

Під їх впливом одночасно зі збільшенням вмісту цитохрому  $P_{450}$  виникає збільшення рівня цитохрому  $B_5$  на останньому етапі введення. Сам по собі цей факт свідчить про більш значне підсилення каталітичної смкості електроннотранспортного ланцюга гідроксилазної системи у порівнянні з змінами під впливом азобарвників ЧЖ та Рубінового та міг би кваліфікуватися як компенсаційно-приспосувальна реакція. Однак саме внаслідок утворення значних кількостей високореакційних радикалів кисню, частина з яких, судячи по істотному збільшенню інтенсивності спонтанної хемілюмінесценції, з досить високою швидкістю рекомбінують, відбувається підсилення різних стадій ПОЛ. Під впливом азобарвників ЖГ-2К та ЧЖК ініціюються як початкові /збільшення дієнових кон'югатів/, так і проміжні /підвищення інтенсивності індукуючої  $Fe^{2+}$ -хемілюмінесценції/ та кінцеві /нагромадження малонового діальдегіду/ етапи ПОЛ.

Певну цікавість з точки зору вияву взаємовідносин компонентів електроннотранспортного ланцюга та процесів ПОЛ у мікросомальних мембранах являють дані, одержані при підгострому введенні нітробензолу та його ізомерних хлорпохідних. Як це видно з таблиці I, усі вони в випробуваній дозі /0,1 ДД<sub>50</sub>/ викликали зниження цитохрому  $P_{450}$ . При цьому вміст цитохрому  $B_5$  або збільшувався /нітробензол, о-нітрохлорбензол/, або знизювався /пара-нітрохлорбензол/. Ураховуючи, що цитохром  $P_{450}$  в мембранах мікросом є кінцевою сполукою у ланцюзі переносу електронів з відновлених нікотинамідних, або флавінових коферментів, незалежно від напрямку змін вмісту цитохрому  $B_5$ , можливо було б чекати сповільнення відновлення молекулярного кисню. Проте цього, якщо судити по вірогідному та досить виразному збільшенню інтенсивності спонтанної хемілюмінесценції, при введенні нітробензолу та його хлорпохідних не відбувається.

Можливо, що виявлене під впливом нітробензолу та його хлорпохідних зниження рівня цитохрому  $P_{450}$  обумовлено не пригніченням його синтезу, а зміною спектральних характеристик цитохрому  $P_{450}$  як наслідок взаємодії цих ароматичних сполук з молекулою гемопротейду /А.И.Арчаков, 1988/.

Що стосується причинно-наслідкових відносин між інтенсивністю спонтанної хемілюмінесценції та швидкістю різних стадій

ПОЛ, які, на перший погляд, при дії НБ, о-НХБ, майже не просліджуються, то при їх вияві не можна не враховувати взаємозв'язок та взаємообумовленість цих процесів або явищ.

З одного боку, чим більше утворюється активованих форм кисню, тим більша імовірність їх спонтанної рекомбінації /збільшення хемілюмінесценції/. З другого – неактивований кисень негайно впроваджується до окислюемого субстрату, або ініціює різні стадії ПОЛ з утворенням вільних радикалів, здатних також до рекомбінації та випромінювання надслабкого світлення. З приведених у таблиці 2 даних видно, що інтенсивність спонтанної хемілюмінесценції при дії ізомерів нітрохлорбензолів була значно більше виражена у випадку активації різних стадій ПОЛ та перевищувала 23–41 % у випадку дії НБ, що приводив до вірогідного сповільнення початкових /5 введень/, або кінцевих /30 введень/ стадій ПОЛ.

Отже, на підставі результатів досліджень можна констатувати досить широкий спектр змін з боку компонентів гідроксильної системи та різних стадій ПОЛ. Їх динаміка в значній мірі визначається композиційним складом, хімічною структурою пігментів, які входять до складу випускних форм різних азобарвників, та, головним чином, інтенсивністю їх впливу. Ця остання обставина дає підстави для висновку про суттєву гігієнічну значимість змін показників МОС та ПОЛ, можливість використання визначення останніх для вияву порогу токсичної дії як відправних моментів при нормуванні.

Правомірність такого висновку в ще більшій мірі підтверджується при порівнянні одержаних нами даних з результатами досліджень впливу вивчених кубозолів, дисперсних азобарвників, нітробензолу та його ізомерних хлорпохідних на систему крові, функціональний стан печінки та нирок, ряд інших інтегральних показників стану організму, виконаних співробітниками лабораторії промтоксикології Харківського НДІ гігієни праці та профзахворювань під керівництвом Н.М.Василенко /Н.М.Василенко и др., 1963, 1969, 1991, В.И.Звездай и др., 1991/ практично в аналогічних умовах експерименту.

В результаті проведеного порівняння можливо констатувати, що під впливом вивчених сполук у високих дозах або концентраціях зміни компонентів МОС та ПОЛ реєструються або од-

ночасно, або попереджають появу найбільш патогномічних прояв інтоксикації. Цілком можливо, що саме внаслідок змін вмісту активованих форм кисню, виникаючих як результат активування або інгібування компонентів електроннотранспортного ланцюга не тільки в ендоплазматичному ретикулумі гепатоцитів, а й в інших органах та тканинах, зокрема у формених елементах крові, з'явилися відзначені вищепереліченими авторами зрушення в вмісті загального та окисленого гемоглобіну, збільшення метгемоглобіну, зміни вмісту SH-груп, окисленого або відновленого глутатіону.

Певний взаємозв'язок просліджується також між ступенем гепатотропності та інтенсивністю процесів ПОЛ у мікросомах гепатоцитів. Так, наприклад, за даними Н.М.Василенко та співавт. /1991/, кубозоль ЧСЖ притемана відносно слабка гепатотоксичність, що проявляється в його здібності пригнічувати синтез окремих білків сироватки, а кубозоль ЯЗЖ практично не чинить впливу на функціональний стан печінки. У той же час такі азобарвники як ЖГ-2К, ЖЧ-2Ж та ЧСЖ викликають виражену гіпотадіспропротеїнемію, приводять до збільшення маси печінки /В.И. Звездай та співавт., 1989/. Саме ці азобарвники в найбільшій мірі активували і процеси ПОЛ в мікросомах печінки. Звичайно між інтенсивністю синтезу білків у шорсткуватому ендоплазматичному ретикулумі гепатоцитів та інтенсивністю ПОЛ у гладкому ендоплазматичному ретикулумі /мікросомах/ нема прямого зв'язку. Проте безперечно, що значна інтенсифікація ПОЛ у мембранних структурах однієї з субклітинних структур несприятливо виявляється на функціонуванні інших внутріклітинних органел, викликаючи дискоординацію узгоджених у просторі та часі численних процесів, що забезпечують функціональну повноцінність тих або інших органів та тканин.

Отож інтенсифікація процесів ПОЛ, рівно як і зниження вмісту основних компонентів електронпереносного ланцюга мікросом печінки, і головним чином цитохрому P<sub>450</sub>, можуть служити своєрідним біохімічним маркером несприятливого впливу на організм різних хімічних сполук.

Одночасне визначення зазначених показників, облік спрямованості та ступеню виразності їх змін дозволяє диференціювати відповідну реакцію організму /адаптивно-компенсаційно-

приспосувальна або патологічна/ і, таким чином, більш аргументовано підходити до вибору порогових та субтоксичних доз або концентрацій, як відправних моментів при обґрунтуванні гігієнічних регламентів різних хімічних сполук.

Отримані в результаті виконання цієї роботи дані дозволили провести критеріальну оцінку зрушень компонентів МОС та ПОЛ при хронічному інгаляційному введенні різних концентрацій кубозолів ЧСКЖ та ЯЗЖ, а також азобарвників ЖГ-2К та ЧСКЖ, та використати виявлені залежності при обґрунтуванні гранично-припустимих концентрацій цих азобарвників у повітрі робітничої зони.

#### ВИСНОВКИ:

1. Барвники кубозолі /Сірий С, Червоно-коричневий, Ж - похідні тіоіндіго, Яскраво-зелений С та Ж - похідні бензантрону, Золотисто-жовтий ЖХ - похідне дібензпиренхінону/ та дисперсні азобарвники /Жовтогарячий 2К, Червоний Ж, Темно-синій З, Жовто-коричневий 2Ж, Червоно-коричневий Ж, Рубіновий - похідні аміноазобензолу/, а також нітробензол та його хлорпохідні /о-п-нітрохлорбензол/ при повторному введенні до шлунку у токсичних дозах, та інгаляційній хронічній дії /кубозолі ЧСКЖ та ЯЗЖ та дисперсні азобарвники ЖГ-2К та ЧСКЖ/ на рівні токсичних /25, 30 та 50 мг/м<sup>3</sup>/ та порогових /5 мг/м<sup>3</sup>/ концентрацій викликають зміни вмісту компонентів електроннотранспортного ланцюга /цитохроми В<sub>5</sub> та/або Р<sub>450</sub>/ МОС, продуктів ПОЛ у мікросомах печінки щурів.

2. Спрямованість, ступінь виразу та строки виникнення змін компонентів електроннотранспортного ланцюга МОС та ПОЛ визначаються як хімічною структурою барвників та напівпродуктів /нітробензол та нітрохлорбензоли/, так й інтенсивністю та тривалістю їх впливу.

3. Вивчені кубозолі та азобарвники в умовах підгострого впливу з введенням до шлунку токсичних доз активують монооксигеназну систему у виді збільшення вмісту цитохромів В<sub>5</sub> та Р<sub>450</sub>, яке спостерігається в залежності від хімічної структури пігментів на початкових /5 введень/, або кінцевих /30 введень/ етапах.

4. Нітробензол та його ізомерні монохлорохідні /орто- та пара-нітрохлорбензол/ при повторному введенні до шлунку в токсичних дозах викликають стійке зниження рівня цитохрому P<sub>450</sub> без корекції цього зрушення після введення фенобарбіталу.

5. Дисперсні азобарвники /ЖГ-2К, ТСЗ, ЧЖ, ЖЧ-2Ж, ЧСЖ та Р/ нітробензол, о- та п-нітрохлорбензол при підгострому впливі /введення до шлунку токсичних доз/, а також кубозоль ЯЗЖ та азобарвник ЧСЖ при хронічному інгаляційному введенні на токсичних рівнях викликають збільшення інтенсивності спонтанної хемілюмінесценції мікросом печінки внаслідок підсилення рекомбінації активованих форм кисню та/або ліпоперекисних радикалів.

6. Кубозоль ЧСЖ в умовах хронічної інгаляції /на рівнях токсичних концентрацій/, а дисперсні азобарвники ЖГ-2К, ЖЧ-2Ж, ЧСЖ /на рівні як порогових, так і токсичних концентрацій/ та ізомерні нітрохлорбензоли /при повторній дії у токсичних дозах/ виявляють прооксидантну активність, викликаючи збільшення як первинних /дієнові кон'югати/, так і кінцевих /малоновий діальдегід/ продуктів ПОЛ при одночасному збільшенні /Кубозоль ЧСЖ, дисперсні азобарвники ЖГ-2К, ЧСЖ, п-НХБ/ або зниженні /азобарвники ЖГ-2К, ЧЖ/ кількості гідроперекисей ліпідів.

7. Кубозоль Яскраво-зелений Ж при хронічному інгаляційному введенні, незалежно від величини діючої концентрації, активує початкові, сповільнює проміжні та кінцеві стадії ПОЛ, а НБ, залежно від кратності його надходження до організму, сповільнює або початкові, або кінцеві стадії ПОЛ, що зв'язано, очевидно, з зменшенням утворення кисневих радикалів, внаслідок зниження названими сполуками рівня цитохрому P<sub>450</sub>.

8. Виникнення зрушень у вмісті цитохромів В<sub>5</sub>, та особливо P<sub>450</sub>, окремих продуктів ПОЛ та інтенсивності спонтанної хемілюмінесценції вже на початкових етапах введення барвників та нітрохлорохідних бензолу на рівні порогових або субтоксичних інтенсивностей дії вивчених сполук дозволяє віднести ці зміни до числа гігієнічно значимих критеріїв оцінки їх впливу на організм.

9. Враховуючи достатньо високу чутливість показників МОС та ПОЛ до дії барвників /похідні тіоіндиго, бензантрон та

аміноазобензолів/ на пороговому рівні, ГПК для кубозолів: Червоно-коричневий Ж обґрунтовані на рівні  $0,5 \text{ мг/м}^3$ , для Яскраво-зеленого Ж на рівні  $2 \text{ мг/м}^3$ , та для азобарвника Жовтогогарячого-2К на рівні  $0,5 \text{ мг/м}^3$ , не тільки за критеріями загальної токсичної дії, але й з урахуванням змін у системі мікросомального окислення та перекисного окислення ліпідів.

## ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ РОБОТИ В ПРАКТИКУ

Результати виконаних досліджень використані при обґрунтуванні таких нормативів:

1. ГПК барвника органічного дисперсного поліефірного жовтогогарячого 2К у повітрі робітничої зони затверджена МОЗ СРСР 15.11.89 № 5149-89.

2. ГПК барвників органічних кубозолів тіоіндигоїдних у повітрі робітничої зони затверджена МОЗ СРСР 05.12.90 № 5201-90.

3. ГПК дінатрієвої солі дісірчаноокислого ефіру лейкосполучення І6, І7-дібромметоксівіолантрону кубозоля Яскраво-зеленого Ж у повітрі робітничої зони затверджена МОЗ СРСР 19.11.91 № 6061-91.

4. Матеріали по обґрунтуванню ГПК барвників дисперсних поліефірних: червоний Ж, темно-синій З, жовто-коричневий 2Ж, розглянуті на засіданні секції: "Промислова токсикологія" 10 - 13.12.91 та направлені до МОЗ для затвердження.

## РОБОТИ, ОПУБЛІКОВАНІ ПО ТЕМІ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Изменения компонентов гидроксилазной системы микросом печени как критерий оценки воздействия на организм некоторых кубозолей и азокрасителей /в соавт. с Ф.А.Колодубом, Н.М.Василенко, В.И.Звездой/ // Гигиена труда и проф. заболевания. - 1990. - № 5. - С.52-54.

2. Изменения компонентов монооксигеназной системы, перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в механизме токсикодинамики ряда красителей и полупродуктов их синтеза /в соавт. с Н.М.Василенко, Ф.А.Колодубом, Л.Н.Паранич и др./ // Проблемы токсикологии и прикладной экологии: Тез. докл.

международного симпозиума /Москва-Пермь, 16-26 июля 1991/. - Ленинград, 1991. - С.52-53.

3. Критериальная значимость биохимических изменений в организме при гигиенической регламентации некоторых красителей и полупродуктов их синтеза /в соавт. с Ф.А.Колодубом, Д.А.Кашкадой/ // Современные проблемы гигиены, экологии и охраны здоровья. Тез. докл. XII съезда гигиенистов Украины. Одесса. 2-5 октября 1991. - Киев, 1991. - С.189.

4. Перекисное окисление липидов в микросомах печени - чувствительное звено воздействия на организм некоторых кубовых красителей /в соавт. с Ф.А.Колодубом, Н.М.Василенко/ // Гигиена труда и проф. заболевания. - 1992. - № 2. - С.27-29.

5. Материалы к гигиенической регламентации кубозолей на основе бензантрона в воздухе рабочей зоны /в соавт. с В.А.Володченко, В.В.Свентицким, Л.Н.Яшиной и др./ // Гигиена труда и проф. заболевания. - 1992. - № 2. - С.34-37.

6. Изменения компонентов монооксигеназной системы и перекисного окисления липидов в микросомах печени как показатели воздействия на организм некоторых азокрасителей /в соавт. с Ф.А.Колодубом, Н.М.Василенко, В.И.Звездой/ // Гигиена и санитария. - 1992. - № II-12. - С.68-70.

Підп. до друку 16.04.93 Формат 60×84<sup>1/16</sup>. Папір. друк. Друк офсетний.  
Умовн.-друк. арк. 110 Умовн. фарбо-відб. 1,8 Облік.-вид. арк. 10  
Тираж 50 прим. Зам. № 1165. Безплатно.

---

Харківське орендне поліграфічне підприємство,  
310093, Харків, вул. Свердлова, 115.



1955

465177

AB 27.225