

CHEMISTRY, CHEMICAL AND BIOENGINEERING

УДК 547.78:667.2:616-006.04

Шкварковська К. І

Харківський національний медичний університет

м. Харків, Україна

Науковий керівник:

Чаленко Наталія Миколаївна

БАРВНИКИ ЯК ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ ТА ЇХ ПОТЕНЦІЙНА КАНЦЕРОГЕННА ДІЯ

Анотація. У статті розглянуто структурні особливості синтетичних барвників, що належать до класу гетероциклічних сполук, та проаналізовано молекулярні механізми їхньої потенційної канцерогенної дії. На матеріалі актуальних досліджень показано, що канцерогенний потенціал азобарвників реалізується через ферментативне відновлення азогрупи з утворенням реакційноздатних ароматичних амінів, здатних формувати ДНК-аддукти. Акридинові похідні виявляють якісно відмінну форму генотоксичного впливу шляхом інтеркаляції між парами основ ДНК. Обговорено наявну епідеміологічну доказову базу та сучасний регуляторний контекст.

Ключові слова: барвники, гетероциклічні сполуки, канцерогенез, азобарвники, ароматичні аміни, інтеркаляція, генотоксичність.

Вступ. Синтетичні органічні барвники формують одну з найбільш структурно різноманітних груп промислових хімічних речовин:

задокументованих комерційних структур налічується понад 10 000, і значна їх частка містить гетероциклічні фрагменти як хромофорні або ауксохромні системи. Питання про зв'язок між хімічною будовою барвника та його здатністю ушкоджувати ДНК залишається відкритим попри десятиліття токсикологічних досліджень – головним чином тому, що сама по собі молекула барвника рідко виступає кінцевим генотоксичним агентом. Канцерогенна дія реалізується, як правило, через метаболічних посередників, і саме структура вихідної сполуки визначає, які метаболіти утворюватимуться, в яких тканинах і з якою швидкістю.

Наукові дискусії щодо безпеки барвників у харчовій, текстильній і фармацевтичній промисловості значно загострилися після того, як IARC включив ряд арилових амінів – продуктів деградації азобарвників – до груп доведених та імовірних канцерогенів для людини. Але паралельно тривають дослідження, що демонструють принципово іншу картину: деякі гетероциклічні системи, зокрема акридинові похідні, самі використовуються як протипухлинні агенти завдяки здатності до специфічної взаємодії з ДНК. Тобто один і той самий механізм інтеркаляції може бути водночас і токсикологічною загрозою, і фармакологічним інструментом – залежно від контексту застосування та концентрації.

Більшість синтетичних барвників із відомою або підозрюваною канцерогенною активністю належить до кількох структурних класів: азосполуки, антрахінонові похідні, трифенілметанові барвники та сполуки акридинового ряду. Принципова відмінність між ними полягає не лише у хромофорній системі, а й у шляхах метаболічної трансформації. Азобарвники – кількісно найбільший клас, що охоплює близько 70 % промислового виробництва синтетичних барвників, – мають у структурі діазогрупу ($-N=N-$), зв'язану з ароматичними або гетероциклічними кільцями. Антрахінонові барвники побудовані на основі антрацен-9,10-діонового скелету з різними замісниками, у тому числі атомами нітрогену в гетероциклічній периметальній позиції. Трифенілметанові барвники, як-от кристалічний фіолетовий і

малахітовий зелений, генерують катіонні центральні атоми карбону зі стабілізованим зарядом через делокалізацію в ароматичних кільцях.

Акридини займають особливе місце серед гетероциклічних барвників. Акридин – трициклічна гетероароматична молекула складу $C_{13}H_9N$, відома також як дибензопіридин чи 10-азаантрацен, вперше виділена з продуктів переробки кам'яновугільної смоли 1870 року. Висока планарність акридинового ядра є принциповою передумовою для π - π -взаємодії з основами ДНК. Т. Дж. Miranda зі співавторами детально описали механізми взаємодії акридину з подвійною спіраллю ДНК на рівні квантово-хімічних розрахунків, показавши, що зв'язування відбувається переважно через водневі зв'язки між атомами водню акридинового кільця та атомами кисню дезоксирибонуклеотидів, а потенціал зв'язування корелює з розподілом електронної густини в молекулі [4]. П. Амчова зі співавторами, аналізуючи токсикологічні дані за 2014–2024 роки, підтвердили, що найбільший генотоксичний потенціал мають саме ті синтетичні харчові барвники, у яких хромофорна система поєднана з нітрогеновмісними ароматичними фрагментами, – і цей висновок рівною мірою стосується як азосполук, так і хінолінових похідних [1].

Канцерогенний вплив барвника майже ніколи не є прямою дією. Молекула, що надходить в організм, проходить ферментативну трансформацію, і ступінь токсичності кінцевих метаболітів принципово залежить від будови вихідної сполуки. Для азобарвників ключова реакція – відновне розщеплення азогрупи під дією азоредуктаз кишкової мікробіоти або мікросомальних ферментів печінки. Продуктами є первинні ароматичні аміни, реакційноздатність яких визначається кількістю та розташуванням ароматичних кілець, а також наявністю інших електрофільних замісників. Зокрема, бензидин і 2-нафтиламін – продукти деградації низки технічних азобарвників – після N-окиснення ферментами CYP1A2 та подальшого сульфування або ацетилювання перетворюються на нітренієві іони, здатні ковалентно зв'язуватися з гуаніновими залишками ДНК. Утворені аддукти блокують реплікацію або

спотворюють зчитування матриці, що призводить до транзиційних мутацій чи зсуву рамки зчитування.

Паралельний шлях – окисний стрес, що характерний для антрахінонових барвників. Хінонові структури здатні до редокс-циклювання: одноелектронне відновлення до семіхінонових радикалів з подальшим переносом електрона на молекулярний кисень генерує супероксид-аніони та гідроксильні радикали. Ці форми активного кисню викликають одноланцюгові розриви ДНК, окиснення дезоксигуанозину до 8-оксо-форми та перехресне зшивання між ДНК і білками. Ефективність процесу корелює із числом хінонових груп у молекулі та замісниками, що впливають на потенціал напівхвильового відновлення.

Токсикологічна специфіка азобарвників полягає у тому, що сама хромофорна діазогрупа відносно інертна, а небезпечні властивості виникають лише після її біотрансформації. Саме тому канцерогенний потенціал конкретної сполуки неможливо передбачити виключно на основі її кольорового класу – необхідно враховувати ароматичні фрагменти, між якими розташована $-N=N-$ група. За даними IARC, 3,3'-дихлоробензидин, 3,3'-диметоксибензидин і 3,3'-диметилбензидин класифіковано як можливі канцерогени для людини, а сполуки на безпосередній основі бензидину – як доведені канцерогени першої групи [2]. Речовини з бензидиновим залишком виявлено серед продуктів метаболізму щонайменше 15 типів технічних азобарвників, широко застосовуваних у текстильній промисловості аж до запровадження відповідних заборон.

Важливо врахувати роль генетичного поліморфізму у детермінації індивідуального ризику. Фермент N-ацетилтрансфераза-2 відповідає за детоксикацію ароматичних амінів шляхом ацетилювання, і особи з фенотипом «повільного ацетилятора» накопичують вищі концентрації активних метаболітів у сечовому міхурі. Латентний період від початку хронічного контакту до клінічного прояву раку сечового міхура може становити від 12 до понад 40 років, що суттєво ускладнює встановлення причинно-наслідкових зв'язків в епідеміологічних дослідженнях.

Для харчових азобарвників картина складніша. Тартразин, Sunset Yellow, Carmoisine, Allura Red – усі вони є азосполуками або похідними, що містять нітрогеновмісні фрагменти. Ретроспективні токсикологічні огляди свідчать, що в умовах стандартних регуляторних доз ці речовини не виявляють вираженої прямої канцерогенності, проте окремі з них демонструють геномодулюючі ефекти: Quinoline Yellow, наприклад, модулює 21 ген, пов'язаний з репарацією ДНК, що потенційно послаблює клітинні механізми захисту від мутацій. Чи є такий ефект при реальних рівнях споживання клінічно значущим – питання досі дискусійне, а дані щодо специфічних харчових азобарвників, зокрема Carmoisine та Ponceau 4R, свідчать про необхідність подальшого вивчення генотоксичного потенціалу навіть тих сполук, що наразі вважаються нешкідливими [1, 3].

Акридинові барвники утворюють особливу категорію, яку складно однозначно зарахувати до «безпечних» чи «небезпечних». Механізм їхньої взаємодії з ДНК – інтеркаляція – полягає у впровадженні планарної молекули між сусідніми парами основ подвійної спіралі без утворення ковалентних зв'язків. Стабілізація комплексу відбувається за рахунок π - π -взаємодій та водневих зв'язків, що призводить до розмотування спіралі та локального подовження ланцюга. Функціональний наслідок – сповільнення або блокування реплікації та транскрипції через геометричне спотворення матриці ДНК. Саме на цьому принципі побудовано терапевтичну дію ряду протипухлинних препаратів на основі антрациклінових антибіотиків – доксорубіцину, даунорубіцину, ідарубіцину [5].

Проте той самий механізм несе потенційну генотоксичну загрозу поза клінічним контекстом. Прості акридинові барвники, зокрема профлавін і акрифлавін, є мутагенами рамки зчитування переважно у прокаріотичних системах та бактеріофагах; у клітинах ссавців їхня кластогенна активність значно нижча. Натомість акридинові похідні, ковалентно зв'язані з іншими реакційноздатними групами, виявляють значно ширший спектр мутагенної активності – включаючи заміни пар основ і кластогенні ефекти в клітинах

савців. Відтак проста наявність акридинового ядра у молекулі не є автоматичним маркером канцерогенності: вирішальне значення має хімічний контекст, у якому функціонує ця система, і сам лише хромофор без урахування решти структури є недостатньою підставою для токсикологічних висновків.

Найбільш переконлива епідеміологічна база накопичена щодо ракових захворювань у працівників текстильної та фарбувальної промисловості. Масштабне дослідження показало, що до 20 % усіх випадків раку сечового міхура серед робітників відповідних виробництв може бути пов'язано з професійним контактом із бензидином, 4-амінобіфенілом, β -нафтиламіном і 4-хлоро-о-толуїдином. Примітно, що у тій самій роботі концентрації арильних канцерогенів у повітрі робочої зони залишалися нижче чинних гранично допустимих концентрацій – тобто ризик реалізовувався переважно через дермальний шлях проникнення, а не інгаляційний, що відповідає загальновизнаній моделі пріоритетності шкірного контакту для рідких форм барвників [6, с. 23]. Така розбіжність між вимірюваними концентраціями та фактичним ризиком є принциповою: вона означає, що стандарти охорони праці, засновані виключно на моніторингу повітря робочої зони, систематично недооцінюють реальне навантаження.

Регуляторна відповідь на наявну доказову базу відрізняється між юрисдикціями. Євросоюз прямо забороняє текстиль, що містить 24 канцерогенні ароматичні аміни, здатні вивільнятися з азобарвників; аналогічні обмеження закріплені в регламенті REACH. У харчовому секторі EFSA провела переоцінку більшості синтетичних харчових барвників протягом 2009–2014 рр., однак зростання обсягу наукової літератури з того часу вимагає нових ревізій – особливо щодо довгострокових геномодулюючих ефектів при субпорогових концентраціях. Протиставляти харчові та текстильні барвники як принципово різні категорії ризику некоректно: ті ж хімічні класи – азосполуки, хінолінові похідні – використовуються в обох секторах, і різниця полягає переважно у дозовому навантаженні та шляху експозиції, а не у фундаментальних токсикологічних властивостях молекул.

Висновки. Канцерогенний потенціал гетероциклічних барвників є нееквівалентним у межах різних структурних класів і не зводиться до єдиного механізму. Азобарвники реалізують токсичну дію через метаболітно-опосередковане утворення ДНК-аддуктів, причому детерміністичну роль відіграє не сам хромофор, а структура ароматичних залишків, між якими він розташований. Акридинові системи демонструють якісно відмінний механізм – інтеркаляцію без ковалентного зв'язування, – що у простих акридинів обмежує їхній канцерогенний потенціал переважно рамками прокаріотичного мутагенезу, але в складніших похідних може суттєво розширюватися. Антрахінонові барвники залишаються найменш вивченими щодо механізмів дії *in vivo*, хоча окисний стрес через редокс-циклювання хінонів є хімічно добре обґрунтованим шляхом пошкодження ДНК.

Відсутність єдиного молекулярного механізму не означає відсутності ризику – навпаки, вона ускладнює регуляторну оцінку та вимагає структурно-специфічного підходу до кожної групи сполук. Практична цінність поглибленого хімічного аналізу в цьому контексті полягає не в однозначній класифікації барвників, а в тому, щоб передбачити, на якому етапі метаболізму й за яких умов той чи інший структурний клас набуде канцерогенних властивостей, – і саме звідси має виходити розробка нових регуляторних норм та безпечніших альтернатив.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ:

1. Amchova P., Siska F., Ruda-Kucerova J. Food Safety and Health Concerns of Synthetic Food Colors: An Update. *Toxics*. 2024. Vol. 12, No. 7. Art. 466. URL: <https://doi.org/10.3390/toxics12070466>
2. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some Aromatic Amines, Organic Dyes, and Related Exposures. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Lyon : IARC Press, 2010. Vol. 99. 678 p. URL:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK385434/>

3. Kara S. G., Yuzbasioglu D., Avuloglu-Yilmaz E., Unal F. Do the azo food colorings carmoisine and ponceau 4R have a genotoxic potential? *Toxicology Research*. 2025. Vol. 14, No. 2. Art. tfaf033. URL: <https://doi.org/10.1093/toxres/tfaf033>
4. Miranda T. G., Ciribelli N. N., Ribeiro Bihain M. F., Santos Pereira A. K., Cavallini G. S., Pereira D. H. Interactions between DNA and the acridine intercalator: A computational study. *Computational Biology and Chemistry*. 2024. Vol. 109. Art. 108029. URL: <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2024.108029>
5. Miranda T. G., Ciribelli N. N., Ribeiro Bihain M. F., Santos Pereira A. K., Cavallini G. S., Pereira D. H. The Role of DNA Intercalators and Acridine Derivatives in Cancer Chemotherapy. *Fine Chemical Engineering*. 2025. Vol. 6, No. 1. URL: <https://doi.org/10.37256/fce.6120256477>
6. Saad-Hussein A., Beshir S., Shaheen W., Saleh I. A., Elhamshary M., Mohammed A. M. F. Integrated evaluation of workplace exposures and biomarkers of bladder cancer among textile dyeing workers. *Journal of the Egyptian Public Health Association*. 2024. Vol. 99. Art. 23. URL: <https://doi.org/10.1186/s42506-024-00167-7>