

ТЕХНОЛОГИИ БЕЗОПАСНОСТИ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ

LIFE SAFETY / SECURITY TECHNOLOGIES

Научный журнал

2024

№ 7

Свидетельство о регистрации
ПИ № ФС 77-83494 от 24 июня 2022 г.
выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций

Подписной индекс в объединённом каталоге «Пресса России» 28006

16+

Национальный исследовательский
Томский государственный университет
2024

Учредитель:

Национальный исследовательский Томский государственный университет

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ ЖУРНАЛА «ТЕХНОЛОГИИ БЕЗОПАСНОСТИ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ»

Ю.М. Михайлов – председатель редакционного совета,
д-р хим. наук, профессор, академик РАН,
почетный доктор НИ ТГУ
Э.В. Галажинский – д-р психол. наук, профессор
И.М. Донник – д-р биол. наук, профессор,
академик РАН
А.А. Дынкин – д-р экон. наук, профессор,
академик РАН
С.А. Караганов – д-р ист. наук, профессор
С.Д. Каракотов – д-р хим. наук, профессор,
академик РАН
М.П. Кирпичников – д-р биол. наук, профессор,
академик РАН
А.В. Лопатин – д-р биол. наук, профессор,
академик РАН
Г.В. Сакович – д-р техн. наук, профессор,
академик РАН
В.П. Чехонин – д-р мед. наук, профессор,
академик РАН
А.Б. Ворожцов – д-р физ.-мат. наук,
профессор

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА

А.Б. Ворожцов – главный редактор, д-р физ.-мат. наук,
профессор
М.Г. Хмелева – ответственный секретарь,
канд. физ.-мат. наук
Д.Ю. Баланев – канд. психол. наук
С.М. Бобровников – д-р физ.-мат. наук
Н.А. Глущенко – канд. ист. наук
К.С. Голохваст – д-р биол. наук, профессор РАН,
член-корреспондент РАО
В.М. Грузнов – д-р техн. наук
Е.А. Данилова – д-р полит. наук
И.А. Жуков – д-р техн. наук
А.Н. Ищенко – д-р физ.-мат. наук
В.А. Кагадей – д-р физ.-мат. наук, профессор
Ю.В. Кистенев – д-р физ.-мат. наук, профессор
А.С. Князев – д-р хим. наук
М.И. Лернер – д-р техн. наук
Е.М. Максимов – д-р техн. наук
Г.Я. Павловец – д-р техн. наук, профессор
А.С. Самойлов – д-р мед. наук, профессор РАН,
член-корреспондент РАН
В.И. Сачков – д-р хим. наук, доцент
В.С. Смирнов – канд. хим. наук
В.Г. Султанов – д-р физ.-мат. наук
Н.Н. Сысоев – д-р физ.-мат. наук, профессор
А. Тсатсакис – д-р биол. наук, иностранный член РАН
С.Э. Шипилов – д-р физ.-мат. наук
А.П. Шкуринов – д-р физ.-мат. наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Адрес редакции и издателя: 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36, Национальный исследовательский Томский государственный университет.

E-mail: safety@mail.tsu.ru

EDITORIAL COUNCIL LIFE SAFETY / SECURITY TECHNOLOGIES

Yuri M. Mikhailov – Chairman of Editorial Council, Dr.Sc.
(Chemistry), Professor, Academician of the Russian Academy of
Sciences, Honorary Doctor of TSU
Eduard V. Galazhinskiy – Dr.Sc. (Psychology), Professor
Irina M. Donnik – Dr.Sc. (Biology), Professor,
Academician of the Russian Academy of Sciences
Alexander A. Dynkin – Dr.Sc. (Economics), Professor,
Academician of the Russian Academy of Sciences
Sergey A. Karaganov – Dr.Sc. (History), Professor
Salis D. Karakotov – Dr.Sc. (Chemistry), Professor, Academician
of the Russian Academy of Sciences
Mikhail P. Kirpichnikov – Dr.Sc. (Biology), Professor,
Academician of the Russian Academy of Sciences
Alexey V. Lopatin – Dr.Sc. (Biology), Professor, Academician of
the Russian Academy of Sciences
Gennady V. Sakovich – Dr.Sc. (Engineering), Professor,
Academician of the Russian Academy of Sciences
Vladimir P. Chekhonin – Dr.Sc. (Medicine), Professor,
Academician of the Russian Academy of Sciences
Alexander B. Vorozhtsov – Dr.Sc. (Physics and Mathematics),
Professor

EDITORIAL BOARD

Alexander B. Vorozhtsov – Editor-in-Chief, Dr.Sc.
(Physics and Mathematics), Professor
Marina G. Khmeleva – Executive Editor, Cand.Sc.
(Physics and Mathematics)
Dmitry Yu. Balanev – Cand.Sc. (Psychology)
Sergei M. Bobrovnikov – Dr.Sc. (Physics and Mathematics)
Nikita A. Glushchenko – Cand.Sc. (History)
Kirill S. Golokhvast – Dr.Sc. (Biology), Professor
of the Russian Academy of Sciences, corresponding member
of the Russian Academy of Education
Vladimir M. Gruznov – Dr.Sc. (Engineering)
Elena A. Danilova – Dr.Sc. (Politics)
Ilya A. Zhukov – Dr.Sc. (Engineering)
Alexander N. Ishchenko – Dr.Sc. (Physics and Mathematics)
Valery A. Kagadey – Dr.Sc. (Physics and Mathematics), Professor
Yury V. Kistenev – Dr.Sc. (Physics and Mathematics), Professor
Alexey S. Knyazev – Dr.Sc. (Chemistry)
Marat I. Lerner – Dr.Sc. (Engineering)
Evgeniy M. Maksimov – Dr.Sc. (Engineering)
Georgiy Y. Pavlovets – Dr.Sc. (Engineering), Professor
Alexander S. Samoilov – Dr.Sc. (Medicine), Professor
of the Russian Academy of Sciences, corresponding member of the
Russian Academy of Sciences
Victor I. Sachkov – Dr.Sc. (Chemistry), Associate professor
Vladimir S. Smirnov – Cand.Sc. (Chemistry)
Valery G. Sultanov – Dr.Sc. (Physics and Mathematics)
Nikolay N. Sysoev – Dr.Sc. (Physics and Mathematics), Professor
Aristidis Tsatsakis – Dr.Sc. (Biology), Foreign Member of the
Russian Academy of Sciences
Sergey E. Shipilov – Dr.Sc. (Physics and Mathematics)
Alexander P. Shkurinov – Dr.Sc. (Physics and Mathematics), Professor,
Corresponding member of the Russian Academy of Sciences

СОДЕРЖАНИЕ

Биотехнологии

Михайлов Ю.М., Даровских А.В., Барина Л.С., Ворожейкин М.И., Лукьянова А.А., Полетаева Д.А., Файнгольд И.И. Научные основы технологий получения и безопасности водорастворимых нитратов циклодекстринов лекарственного назначения	5
Крылова С.Г., Кулагина Д.А., Воронова О.Л., Неупокоева О.В., Рыбалкина О.Ю., Зуева Е.П., Чурин А.А., Сысолятин С.В., Жданов В.В. Оценка мутагенной безопасности прототипа нового анальгетика из класса гексаазаизовюрцитанов	14
Тахауов Р.М., Калинин Д.Е., Смаглий Л.В., Мильто И.В. Роль и значимость определения исходного уровня здоровья населения на этапе, предшествующем строительству объекта использования атомной энергии	21
Кириченко К.Ю., Еловский Е.В., Волкова В.Н., Паршин С.Г., Паршина Ю.С., Погодаев А.В., Калинин Ю.Е., Гридасов А.В., Голохваст К.С. Масс-спектрометрический анализ морской воды при сварочных процессах	33
Прокочук А.О., Железнякова А.А., Сахарова Д.Д., Бородин С.В. Новый протокол остеонаправленной дифференцировки МСК мышей линии Balb/c	40
Жиляева А.В., Садыков Р.Т., Лыткина Д.Н., Курзина И.А. Получение и исследование функциональных характеристик волокнистых материалов, на основе поливинилового спирта, наполненных хлорамфениколом	46
Иванова Л.Ю., Бакина О.В., Глазкова Е.А., Сваровская Н.В., Яфаева А.Э., Ворожцов А.Б., Лернер М.И. Оценка безопасности применения бикомпонентных наночастиц оксид меди-феррит меди в качестве противообрастающих компонентов	53

CONTENTS

Biotechnologies

Mikhailov Yu.M., Darovskikh A.V., Barinova L.S., Vorozheikin M.I., Lukyanova A.A., Poletaeva D.A., Faingold I.I. Scientific bases of technologies for synthesis and safety of water-soluble nitrates of cyclodextrins for medicinal purposes	5
Krylova S.G., Kulagina D.A., Voronova O.L., Neupokoeva O.V., Rybalkin O.Y., Zueva E.P., Churin A.A., Sysolyatin S.V., Zhdanov V.V. Evaluation of the mutagenic safety of a prototype of a new analgesic from the class of hexaazaisowurtzitanes	14
Takhauov R.M., Kalinkin D.E., Smaglyi L.V., Milto I.V. Role and significance of determining the initial level of public health at the stage preceding the construction of a nuclear energy facility	21
Kirichenko K.Yu., Elovsky E.V., Volkova V.N., Parshin S.G., Parshina J.S., Pogodaev A.V., Kalinin Y.E., Gridasov A.V., Golokhvast K.S. Mass spectrometric analysis of seawater in welding processes	33
Prokopchuk A.O., Zheleznyakova A.A., Sakharova D.D., Borodina S.V. A new protocol for osteo-directed differentiation of MSCs of Balb/c mice	40
Zhilyaeva A.V., Sadykov R.T., Lytkina D.N., Kurzina I.A. Preparation and study of the functional characteristics of fibrous materials based on polyvinyl alcohol, filled with chloramphenicol	46
Ivanova L.Y., Bakina O.V., Glazkova E.A., Svarovskaya N.V., Yafaeva A.E., Vorozhtsov A.B., Lerner M.I. Safety assessment of bicomponent copper oxide-copper ferrite nanoparticles as antifouling agents	53

Биотехнологии

Научная статья

УДК 547.458.68:547-316+615.032

doi: 10.17223/29491665/7/1

Научные основы технологий получения и безопасности водорастворимых нитратов циклодекстринов лекарственного назначения

Юрий Михайлович Михайлов¹, Анна Владимировна Даровских², Лидия Сергеевна Баринаова³,
Михаил Игоревич Ворожейкин⁴, Анастасия Андреевна Лукьянова⁵,
Дарья Александровна Полетаева⁶, Ирина Игоревна Файнгольд⁷

^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7} Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии РАН, Черноголовка, Россия

¹ yumm@icp.ac.ru

² avd@icp.ac.ru

⁴ aerodynamicbeats20@gmail.com

⁵ zlata-stasya@mail.ru

⁶ dapol@icp.ac.ru

⁷ ifaingold@mail.ru

Аннотация. Выполнен комплекс исследований нитратов α -, β - и γ -циклодекстринов с предельно низким содержанием азота в целях установления оптимальных условий их получения, а также для системного обоснования возможности их безопасного использования в составе лекарственных препаратов. При этом нитраты циклодекстринов по аналогии с нативными циклодекстринами и их иными известными производными рассматриваются нами не только как носители фармакологических субстанций, но и как соединения, которые благодаря наличию нитратных групп могут проявлять свойства потенциальных доноров экзогенного оксида азота с вероятным дополнительным лечебным эффектом. Для обеспечения мягкого и экологичного нитрования процесс осуществляли в водных растворах азотной кислоты. Установлены оптимальные составы нитрующих растворов, их массовые соотношения с нитруемыми объектами, а также температура и время процесса, которые позволили получать нитраты α -, β - и γ -циклодекстринов с заданной степенью замещения гидроксильных групп на нитратные. По методу Беренса определена острая токсичность водорастворимых нитратов циклодекстринов, которые в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 были отнесены к классу умеренно токсичных веществ. С учетом этого сделан вывод, что перспектива их использования в фармацевтике будет определяться растворимостью в воде, а совместное рассмотрение сведений по токсичности и растворимости определило группу возможных к применению нитратов циклодекстринов, которые должны содержать не более 10–12,5 мас. % нитратных групп. Это означает, что в фармацевтике целесообразно применение нитратов α -, β - и γ -циклодекстринов, содержащих (в среднем) 1–2, 2,5 и 3 нитратных группы, соответственно.

Ключевые слова: циклодекстрины, нитрование, растворимость, токсичность

Благодарности: работа выполнена в рамках проекта РНФ № 24-13-00288 с использованием оборудования Аналитического центра коллективного пользования ФИЦ ПХФ и МХ РАН.

Для цитирования: Михайлов Ю.М., Даровских А.В., Баринаова Л.С., Ворожейкин М.И., Лукьянова А.А., Полетаева Д.А., Файнгольд И.И. Научные основы технологий получения и безопасности водорастворимых нитратов циклодекстринов лекарственного назначения // Технологии безопасности жизнедеятельности. 2024. № 7. С. 5–13. doi: 10.17223/29491665/7/1

Original article

doi: 10.17223/29491665/7/1

Scientific bases of technologies for synthesis and safety of water-soluble nitrates of cyclodextrins for medicinal purposes

Yury M. Mikhailov¹, Anna V. Darovskikh², Lydia S. Barinova³, Mikhail I. Vorozheikin⁴,
Anastasia A. Lukyanova⁵, Daria A. Poletaeva⁶, Irina I. Faingold⁷

^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7} Federal Research Center of Problems of Chemical Physics and Medicinal Chemistry RAS, Chernogolovka, Russian Federation

¹ yumm@icp.ac.ru

² avd@icp.ac.ru

⁴ aerodynamicbeats20@gmail.com

⁵ zlata-stasya@mail.ru

⁶ dapol@icp.ac.ru

⁷ ifaingold@mail.ru

Abstract. A set of studies of nitrates α -, β - and γ -cyclodextrins with an extremely low nitrogen content was carried out in order to establish optimal conditions for their production, as well as to systematically substantiate the possibility of their safe use in medicinal drugs. We consider that nitrates of cyclodextrins by analogy with native cyclodextrins and their other known derivatives, not only as carriers of pharmacological substances, but also as compounds which, due to the presence of nitrate groups, can exhibit properties of potential donors of exogenous nitric oxide with a probable additional therapeutic effect. To ensure mild and environmentally friendly nitration, the process was carried out in aqueous solutions of nitric acid. The optimal compositions of nitrating solutions, their mass ratios with nitrated objects, as well as the temperature and time of the process were determined, which allowed to obtain nitrates α -, β - and γ -cyclodextrins with a given degree of substitution of hydroxyl groups for nitrate groups. The acute toxicity of water-soluble cyclodextrins nitrates was determined by the Behrens method, which in accordance with GOST 12.1.007-76 were classified as moderately toxic substances. Taking this into account it was concluded that the prospect of their use in pharmaceuticals will be determined by water solubility, and the joint consideration of information on toxicity and solubility determined the group of cyclodextrins nitrates possible for use, which should contain no more than 10-12.5% wt. of nitrate groups. It means that in pharmaceuticals it is reasonable to use nitrates α -, β - and γ -cyclodextrins containing (on the average) 1-2, 2.5 and 3 nitrate groups, respectively.

Keywords: cyclodextrins, nitration, solubility, toxicity

Acknowledgments: This work was carried out within the framework of the RNF project №24-13-00288 using the equipment of the Analytical Center of Collective Use of FRC PCP MC RAS.

For citation: Mikhailov, Yu.M., Darovskikh, A.V., Barinova, L.S., Vorozheikin, M.I., Lukyanova, A.A., Poletaeva, D.A. & Faingold, I.I. (2024). Scientific bases of technologies for synthesis and safety of water-soluble nitrates of cyclodextrins for medicinal purposes. *Tekhnologii bezopasnosti zhiznedeyatel'nosti – Life Safety / Security Technologies*. 7. pp. 5–13 (In Russian). doi: 10.17223/29491665/7/1

Введение

Актуальной проблемой фармацевтической химии является поиск и исследование новых перспективных соединений, в том числе для использования их в целях доставки действующих веществ в организм. Примером последних могут служить циклодекстрины (ЦД), в первую очередь α -, β -, γ -ЦД, а также некоторые их производные [1]. Они малотоксичны, биоразлагаемы, а благодаря уникальной особенности строения молекул, которая заключается в наличии достаточно объемной конусообразной полости ($\sim 0,5 \text{ нм}^3$), обладают способностью к образованию комплексов включения (КВ) с различными, в том числе биологически активными, соединениями [2–5]. Помимо перечисленных свойств, комплексы ЦД позволяют обеспечить до требуемого уровня [6] повышение растворимости в воде таких физиологически активных субстанций, растворимость которых в индивидуальном состоянии ограничена.

Использовать нитроэфиры ЦД в фармацевтических целях впервые было предложено в [7]. При этом предполагалось, что нитраты ЦД сохраняют все перечисленные достоинства ЦД и их уже используемых производных и смогут обеспечить дополнительный терапевтический эффект лекарственных препаратов на основе их КВ, поскольку как типичные представители класса органических нитратов они являются потенциальными донорами экзогенного оксида азота [8–10], который способен оказывать уникальное биологическое воздействие на организм человека. Действующие вещества, являющиеся установленными потенциальными донорами оксида азота, как известно проявляют достоверную активность в фарма-

цевтических составах и препаратах противовоспалительного, кардиологического действия и антиоксидантной направленности, для лечения нейродегенеративных, онкологических и ряда других заболеваний, а также в хирургии, стоматологии и т.д. [11–13].

В отмеченной выше работе [7] была показана возможность получения КВ биологически активных соединений с НЦД на примере низконитрованного γ -НЦД и таких антиангинальных лекарственных субстанций как 2-[(3-пиридинилкарбонил)-амино]этилнитрата, известного как никорандил (НК), и 1,4:3,6-диангидро-D-глюцита 5-нитрата, известного как изосорбидмононитрат (ИСН), и изучены их отдельные свойства. Использованный γ -НЦД имел достаточную растворимость в воде, а его КВ с НК проявил синергию антиоксидантной активности, которая оказалась существенно выше, чем у индивидуальных соединений γ -НЦД и НК, и выше, чем у КВ НК с γ -ЦД. Отметим, что КВ НК с γ -ЦД также был описан и исследован в указанной работе впервые.

Кроме того, в [14] была исследована и доказана возможность получения КВ нитрата γ -ЦД с конъюгатом тетрагидрокарбазола и аминоадамантиана (ТГ-2112х), перспективным лекарственным препаратом для лечения нейродегенеративных заболеваний. В отличие от индивидуального ТГ-2112х его КВ с γ -НЦД растворим в воде, что повысило его биодоступность и позволило выполнить необходимые биологические исследования. Установлено, что образованный КВ, сохраняя лекарственные свойства ТГ-2112х, проявляет митопротекторную и микротубуло-стабилизирующую активности. Кроме того, показано, что полученный КВ обладает выраженной антиоксидантной активностью, эффективно подавляя спонтанное перекисное окисление липидов в

гомогенате мозга крыс, и что так же, как и в работе [7], наблюдается синергия антиоксидантной активности.

При этом и в [7], и в [14] отмечена приемлемая токсичность изученного γ -НЦД, а также то, что токсичность его комплексов с НК и ТГ-2112х не превышает таковой для действующих веществ. Таким образом, полученные результаты позволили сделать вывод о перспективности исследований, направленных на использование НЦД как носителей действующих веществ, которые способны обеспечить дополнительный вклад в лекарственную эффективность препаратов. Отметим также, что интерес представляют не только γ -НЦД, рассмотренные в [7, 14], а но и нитраты α - и β - ЦД, поскольку различные по размеру молекулы носителей, вполне возможно, будут обладать различной клеточной проницаемостью, что сможет оказать влияние на способность к доставке действующих веществ в клетку.

Для формирования научных основ использования НЦД в фармацевтике необходимы новые системные знания в области физико-химических и биологических свойств индивидуальных α - , β - и γ -НЦД. Это касается в том числе и необходимости более детальных исследований температурно-концентрационно-временных условий синтеза целевых низконитрованных НЦД, поскольку ранее в работах [15, 16] нами были подробно рассмотрены условия получения НЦД с преимущественно высокой (до 100%) средней степенью замещения гидроксильных групп. Кроме того, необходимы более детальные оценки растворимости НЦД и безопасности их фармацевтического применения. Отмеченные вопросы и рассмотрены в настоящей публикации.

Объекты и методы исследования

В качестве объектов исследования служили низконитрованные НЦД, для получения которых к расчетному количеству азотной кислоты с заданной концентрацией при температуре 5–7°C присыпали расчетную навеску ЦД. После полного растворения ЦД реакционную массу выдерживали при необходимой температуре требуемое время, после чего сливали массу в воду со льдом. В случае с выпадением осадка продукт обрабатывали большим количеством воды до нейтральной реакции промывных вод. При образовании водорастворимых НЦД их высаживали с помощью диэтилового эфира. После этого полученное при осаждении вещество обрабатывали до нейтральной реакции.

В процессе исследования было проверено влияние концентрации водного раствора HNO_3 , модуля нитрующей среды, температуры и времени процесса на протекание реакции нитрования α - , β - и γ -ЦД.

Для определения содержания азота были использованы такие методики анализа, как ЯМР- и ИК-спектроскопия [15, 17], элементный анализ. Для анализа содержания нитратного азота также была применена методика потенциометрического ферросульфатного титрования (ФСТ), которая традиционно используется для определения содержания нитратного азота в нитроцеллюлозе [18] и которая была успешно апробирована на НЦД и нитратах сверхразветвленных полиглицидолов [19, 20].

Исследования методом ЯМР проводили на спектрометре Avance III 500 МГц фирмы «Bruker» с рабочей частотой ^{13}C – 125,8 МГц, ^1H – 500 МГц, внутренний эталон – тетраметилсилан.

ИК-исследования НЦД выполняли на таблетках с KBr с помощью ИК-Фурье спектрофотометра ФСМ-1202 по методике, описанной в [17]. Количество сканов 56, частота сканирования 2 cm^{-1} . В качестве аналитической полосы поглощения была выбрана полоса с волновым числом 1639 cm^{-1} .

Потенциометрическое ферросульфатное титрование выполняли при помощи автоматического титратора АТП-02 с помощью раствора соли Мора [20].

Элементный анализ проводили методом адсорбционной пиролитической хроматографии на CHNS/O элементном анализаторе «Vario MICRO cube» Elementar GmbH.

Определение растворимости в воде осуществляли следующим образом: в колбу заливали 100 мл дистиллированной воды, после чего при перемешивании и термостатировании ($T = 25^\circ\text{C}$) добавляли исследуемое вещество до предельной степени насыщения раствора (до образования нерастворимого осадка), затем раствор фильтровали, воду упаривали на водяной бане, полученный сухой остаток сушили в вакуумном сушильном шкафу до постоянной массы.

Исследование острой токсичности исходных ЦД и их водорастворимых производных проводили по методу Беренса [21] при однократном внутрибрюшинном введении самцам мышей линии BDF₁ весом от 20 до 22 г по методике, описанной в [22]. В опыте использовались клинически здоровые животные, находившиеся в одинаковых условиях содержания вивария ФИЦ ПХФ и МХ РАН. Индивидуальный объем вводимой дозы для каждого животного рассчитывали исходя из значения массы тела и дозы исследуемого вещества. После однократного введения исследуемых веществ проводили наблюдение за состоянием животных и фиксировали клиническую картину интоксикации в течение 4 ч, затем один раз в сутки.

Обсуждение результатов

Известно, что в ЦД все и первичные, и вторичные гидроксильные группы находятся на их внешней поверхности, чем объясняется относительно хорошая

растворимость по крайней мере α - и γ - ЦД в воде [4]. Различие в реакционной способности первичных и вторичных гидроксильных групп позволяет проводить адресную модификацию молекул ЦД, в частности, осуществлять замещение только первичных гидроксильных групп, которые располагаются на более узкой части их конусообразно-торовидной молекулы.

При поиске условий, позволяющих проводить селективную модификацию ЦД, основным параметром, указывающим на протекание процесса, служило содержание азота в получаемых продуктах.

На рис. 1 приведены типичные ^1H -ЯМР и ИК-спектры полученных водорастворимых продуктов.

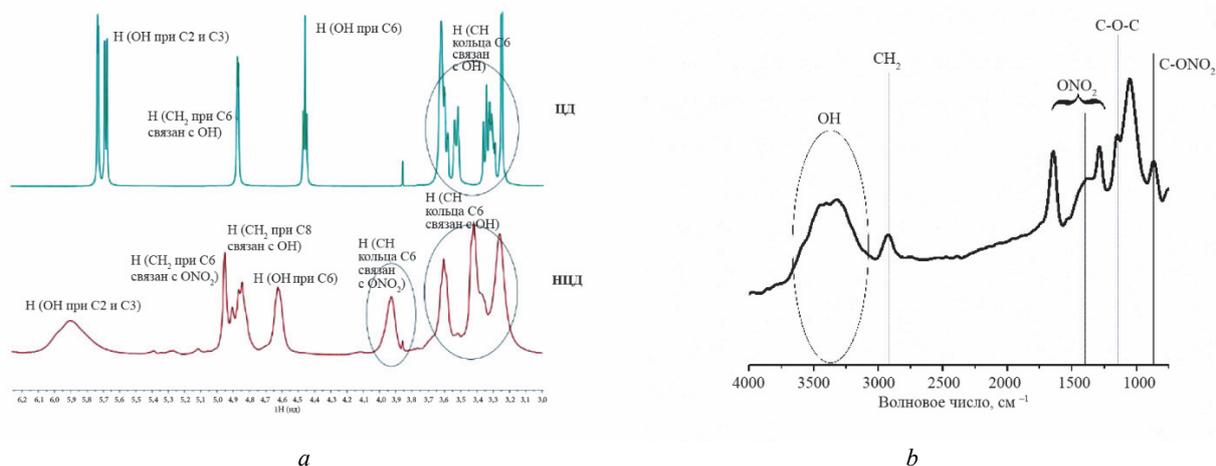


Рис. 1. Типичные ^1H -ЯМР (a) и ИК-спектры (b) полученных водорастворимых продуктов
 Fig. 1. Typical ^1H -NMR (a) and IR spectra (b) of the obtained water-soluble products

Как видно, в ^1H -ЯМР-спектре (рис. 1, a) водорастворимого НЦД наблюдаются широкие сигналы, которые объясняются наложением сигналов протонов при атомах углерода, связанных с образовавшимися ONO_2 -группами, протонов при атомах углерода, связанных с оставшимися OH -группами, и самих оставшихся OH -групп, вследствие чего сигналы отдельных протонов разделить практически невозможно.

Анализ ИК-спектра водорастворимого продукта (рис. 1, b) также характеризуется широкими полосами, наличие которых также объясняется соседствующими OH - и ONO_2 -группами. Как и в случае с ЯМР-спектроскопией, была проведена оценка содержания нитратных групп, однако суперпозиция полос поглощения затрудняет обработку спектра, вследствие чего ИК-спектроскопия не дает нужной информации и не может использоваться как основной метод определения содержания азота в водорастворимых НЦД.

В табл. 1 для сравнения представлены результаты, полученные с помощью потенциометрического ферросульфатного титрования и элементного анализа.

Как видно из табл. 1, результаты титрования водорастворимых соединений коррелируют с данными элементного анализа, что позволяет сделать вывод о возможности использования потенциометрического титрования в качестве основного метода определения содержания азота в НЦД. В ходе проведенных исследований найдено, что при увеличении времени выдержки содержание азота в образующихся продуктах возрастает (рис. 2).

Таблица 1
 Результаты элементного анализа
 и потенциометрического ферросульфатного титрования

Нитрат циклодекстрина	Содержание N, %	
	Ферросульфатное титрование	Элементный анализ
α -НЦД-1	3,16	3,25
α -НЦД-2	4,96	5,03
β -НЦД-1	4,49	4,61
β -НЦД-2	4,71	4,49
γ -НЦД-1	0,98	1,01
γ -НЦД-2	5,42	5,57

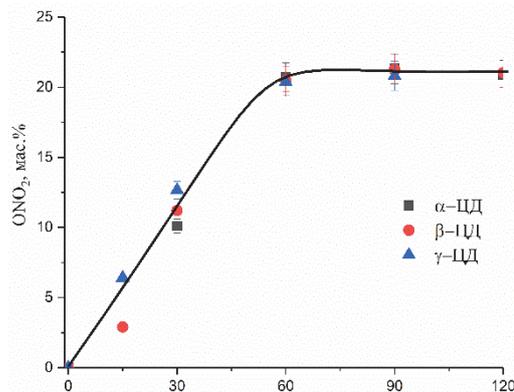


Рис. 2. Зависимость массового содержания ONO_2 -групп в полученных продуктах от времени ($T = 20^\circ\text{C}$, концентрация $\text{HNO}_3 = 72\%$, 5 $\text{HNO}_3/1 \text{OH}$)
 Fig. 2. Dependence of the mass content of ONO_2 -groups in the obtained products of time ($T = 20^\circ\text{C}$, concentration $\text{HNO}_3 = 72\%$, 5 $\text{HNO}_3/1 \text{OH}$)

Полученные данные показывают, что процесс нитрования в предлагаемых условиях завершается практически полностью за 60 мин, а увеличение времени выдержки до 120 мин не приводит к видимым изменениям. На основании наблюдаемой тенденции все дальнейшие эксперименты проводили с выдержкой 60 мин.

Как было показано нами ранее в работе [15], нитрование первичных гидроксильных групп в ЦД начинается при концентрации HNO_3 64–65%, а при концентрации HNO_3 около 75–77% оно практически завершается. В этой связи было изучено влияние концентрации раствора азотной кислоты на процесс нитрования (рис. 3).

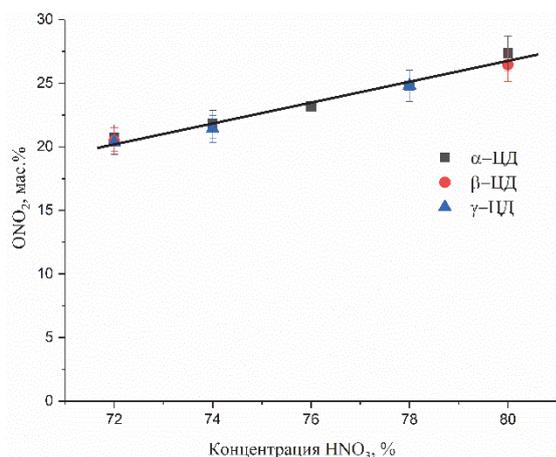


Рис. 3. Зависимость массового содержания ONO_2 -групп в полученных продуктах от концентрации HNO_3 ($\tau = 60$ мин, $T = 20^\circ\text{C}$, $5 \text{ HNO}_3/1 \text{ OH}$)

Fig. 3. Dependence of the mass content of ONO_2 -groups in the obtained products of concentration of HNO_3 ($\tau = 60$ min, $T = 20^\circ\text{C}$, $5 \text{ HNO}_3/1 \text{ OH}$)

Установлено, что при одинаковых значениях модуля, температуры и времени процесса влияние концентрации применяемого водного раствора азотной кислоты на процесс нитрования носит практически линейный характер. Полученные данные хорошо согласуются с ранее опубликованным материалом [15], в котором также были рассмотрены растворы азотной кислоты различной концентрации за исключением более разбавленных растворов азотной кислоты, использованных в настоящей работе.

На рис. 4 представлена зависимость степени замещения от температуры.

Как видно из рис. 4, при температурах от 0 до 10°C в случае фиксированной продолжительности процесса массовое содержание ONO_2 -групп в получаемых продуктах меняется незначительно, однако при дальнейшем повышении температуры наблюдается заметный рост степени замещения OH -групп в ЦД.

Стоит отметить, что такая особенность течения процесса при пониженных температурах позволяет достаточно комфортно контролировать его и обеспечивать желаемые степени замещения НЦД с высокой точностью O -нитрования.

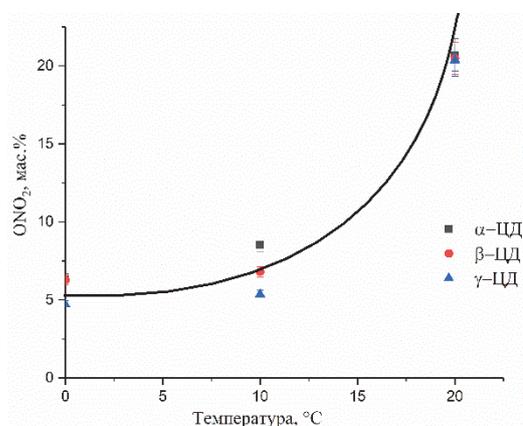


Рис. 4. Зависимость массового содержания ONO_2 -групп в полученных продуктах от температуры ($\tau = 60$ мин, концентрация $\text{HNO}_3 = 72\%$, $5 \text{ HNO}_3/1 \text{ OH}$)

Fig. 4. Dependence of the mass content of ONO_2 -groups in the obtained products of temperature ($\tau = 60$ min, concentration $\text{HNO}_3 = 72\%$, $5 \text{ HNO}_3/1 \text{ OH}$)

Большое влияние на процесс нитрования оказывает также соотношение компонентов в системе ЦД – нитрующий раствор, так называемый модуль нитрования [23]. В нашем случае за модуль нитрования мы принимаем количество молей азотной кислоты на 1 OH -группу в молекуле ЦД. На рис. 5 представлено влияние модуля нитрования на степень замещения в получающихся продуктах.

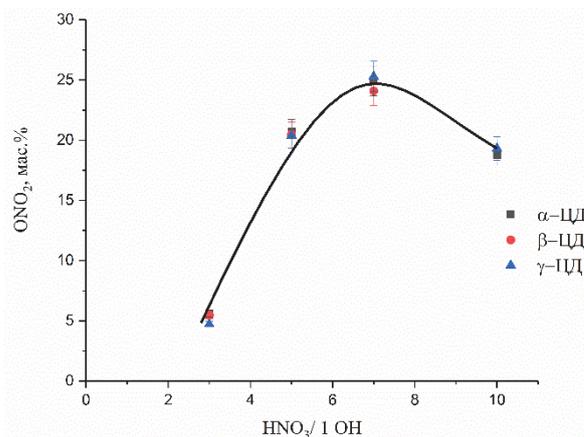


Рис. 5. Зависимость массового содержания ONO_2 -групп в полученных продуктах от соотношения $\text{HNO}_3/1 \text{ OH}$ ($\tau = 60$ мин, концентрация $\text{HNO}_3 = 72\%$, $T = 20^\circ\text{C}$)

Fig. 5. Dependence of the mass content of ONO_2 -groups in the obtained products of ratio $\text{HNO}_3/1 \text{ OH}$ ($\tau = 60$ min, concentration $\text{HNO}_3 = 72\%$, $T = 20^\circ\text{C}$)

Как видно, повышение модуля приводит к возрастанию массового содержания ONO₂-групп в продуктах, однако при увеличении модуля больше 7 наблюдается снижение степени замещения, что объясняется, по-видимому, ростом вклада кислотного гидролиза.

Таким образом, полученные результаты позволили определить условия получения и установить пограничную область допустимых степеней замещения НЦД, для которых сохраняется достаточная для фар-

мацевтических целей растворимость в воде. Она составляет 10–12,5 мас.% ONO₂-групп, что соответствует среднему по образцу замещению гидроксильных групп на ONO₂-группы для: α-НЦД ~ двух OH-групп, для β-НЦД ~ 2,5 OH- групп, для γ-НЦД ~ трех OH-групп.

В целях обоснования возможности безопасного использования полученных водорастворимых соединений в фармацевтических препаратах для полученных веществ были определены растворимость в воде и острая токсичность (табл. 2).

Таблица 2

Растворимость в воде и острая токсичность ЦД и их водорастворимых нитратов

Нитрат циклодекстрина	ONO ₂ -группы, мас. %	Усредненное количество ONO ₂ -групп в ЦД	Растворимость в воде (T = 25°C), г/100 мл	ЛД ₅₀ , мг/кг
α-НЦД	0	0	14,5	> 1250
	5,8	1	0,7	1 140 ± 25
	11,1	2	0,1	–
	16,1	3	0,02	–
β-НЦД	0	0	1,85	> 1250
	5,3	1	1,6	1 130 ± 14
	10,1	2	0,3	1 100 ± 23
	14,7	3	0,01	–
γ-НЦД	0	0	23,2	> 1250
	4,8	1	3,1	1 110 ± 31
	9,3	2	1,6	1 060 ± 29
	13,5	3	0,4	950 ± 17

Примечание. Оценка острой токсичности образцов с массовым содержанием ONO₂-групп выше 5,8% для α-НЦД и выше 10,1% для β-НЦД не проводилась, поскольку образцы характеризуются плохой растворимостью в воде.

Изучение острой токсичности исходных ЦД показало, что однократное внутрибрюшинное введение в дозе 1 250 мг/кг не вызывает гибели животных. Также не наблюдаются какие-либо клинические проявления токсичности и изменения в поведенческих реакциях подопытных животных. При вскрытии животных поражение внутренних органов обнаружено не было.

В результате проведенных предварительных исследований на мышах линии BDF₁ выявлено, что при однократном внутрибрюшинном способе введения исходные ЦД являются малотоксичными соединениями, ЛД₅₀ не были достигнуты при введении соединения в дозах до ≤1 250 мг/кг, что позволяет отнести ЦД к 4-му классу токсичности (малотоксично) по ГОСТ 12.1.007-76 [24].

Для определения острой токсичности водорастворимых нитратов были испытаны дозы в диапазоне 900–1250 мг/кг. Для определения ЛД₅₀ (дозы, вызывающей гибель 50% животных) строили кривую нарастания токсичности по мере увеличения дозы (метод Беренса [21]). Падеж животных отмечался на

следующие сутки после введения исследуемых соединений в дозах 900–1250 мг/кг, при этом у животных наблюдались повышенная активность, учащенное дыхание. В результате вскрытия и последующего макроскопического исследования внутренних органов различий между животными, получившими внутрибрюшинно исследуемые соединения, и контрольными животными не установлено. Анализ полученных результатов позволяет отнести все исследуемые вещества к классу умеренно токсичных в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76.

Полученные данные о токсичности водорастворимых НЦД и сведения об их растворимости (табл. 2), позволяют сделать предварительный вывод о возможности использования НЦД в качестве носителя для формирования КВ с фармакологически активными соединениями.

Выводы

Изучено влияние условий проведения нитрования (концентрации водного раствора азотной кислоты,

температуры, продолжительности процесса, соотношения ЦД и нитрующего раствора) для α -, β - и γ -циклодекстринов с целью выявления оптимальных параметров процесса получения низконитрованных продуктов.

Установлено, максимальное содержание азота в НЦД, при котором они сохраняют способность к растворению в воде. На основании полученных сведений о растворимости возможная область применения нитратов циклодекстрина будет ограничена соединениями, содержащими 10–12,5% нитратных групп.

Для полученных водорастворимых нитратов циклодекстринов определена острая токсичность по методу Беренса. ЛД₅₀ для них лежит в области значений от 950 до 1150 мг/кг. Полученные результаты в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 позволяют отнести все

исследованные соединения к классу умеренно токсичных соединений.

В целом можно отметить, что с учетом сведений о растворимости и острой токсичности безопасное практическое использование НЦД и КВ на их основе возможно для молекул нитратов ЦД, содержащих от одной до трех нитратных групп. Это означает, что в фармацевтике можно будет использовать нитраты α -, β - и γ -циклодекстринов, содержащие (в среднем) 1–2, 2,5 и 3 нитратных группы, соответственно.

Используемые в исследовании манипуляции с животными были одобрены на заседании биоэтической комиссии ФИЦ ПХФ и МХ РАН, протокол заседания № 87 от 26.12.2023. Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены.

Список источников

1. Liu H., Guo S., Wei S., Liu J., Tian B. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cyclodextrin-based oral drug delivery formulations for disease therapy // *Carbohydrate Polymers*. 2024. Vol. 329. Art. no. 121763. P. 1–24. doi: 10.1016/j.carbpol.2023.121763
2. Crini G. Review: A History of Cyclodextrins // *Chemical Reviews*. 2014. Vol. 114, № 21. P. 10940–10975. doi: 10.1021/cr500081p
3. Manoj M.N., Dinesh M.S., Parag V.J. et al. The Cyclodextrins: A Review // *Journal of current pharmaceutical research*. 2012. Vol. 10, № 1. P. 1–6.
4. Morin-Crini N., Fourmentin S., Fenyvesi E., Lichtfouse E., Torri G., Fourmentin M., Crini G. 130 years of cyclodextrin discovery for health, food, agriculture, and the industry: a review // *Environmental Chemistry Letters*. 2021. Vol. 19. P. 2581–2617. doi: 10.1007/s10311-020-01156-w
5. Szejtli J. Past, present and future of cyclodextrin research // *Pure and Applied Chemistry*. 2004. Vol. 76, № 10. P. 1825–1845. doi: 10.1351/Pac200476101825
6. Ventura C., Puglisi G., Zappala M., Mazzone G. A physico-chemical study on the interaction between papaverine and natural and modified β -cyclodextrins // *International journal of pharmaceutics*. 1998. Vol. 160. P. 163–172. doi: 10.1016/S0378-5173(97)00317-7
7. Михайлов Ю.М., Даровских А.В., Романова Л.Б., Рахимова М.А., Климанова Е.Н., Файнгольд И.И. О комплексах включения на основе нитратов циклодекстринов и возможности использования их в качестве новых носителей лекарственных препаратов // *Технологии безопасности жизнедеятельности*. 2023. № 3. С. 5–14. doi: 10.17223/7783494/3/1
8. Ванин А.Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях // *Вестник Российской АМН*. 2000. № 4. С. 3–5.
9. Гуманова Н.Г. Оксид азота, его циркулирующие метаболиты NOx и их роль в функционировании человеческого организма и прогнозе риска сердечно-сосудистой смерти (часть I) // *Профилактическая медицина*. 2021. Т. 24, № 9. С. 102–109. doi: 10.17116/profmed202124091102
10. Мартусевич А.К., Ванин А.Ф. Экзогенный оксид азота как модулятор состояния биосистем и основа для создания инновационных медицинских технологий // *Биорадикалы и антиоксиданты*. 2016. Т. 3, № 3. С. 206–207.
11. Граник В.Г., Григорьев Н.Б. Экзогенные доноры оксида азота в ряду *S*-нитросоединений // *Успехи химии*. 2011. Т. 80 (2). С. 182–198. doi: 10.1070/RC2011v080n02ABEH004135
12. Серков И.В., Безуглов В.В. Многофункциональные соединения, содержащие органические нитраты, – прототипы гибридных лекарственных препаратов // *Успехи химии*. 2009. Т. 78, № 5. С. 442–465. doi: 10.1070/RC2009v078n05ABEH004024
13. Kam P.C.A., Govender G. Nitric oxide: basic science and clinical applications // *Anaesthesia*. 1994. Vol. 49. P. 515–521. doi: 10.1111/j.1365-2044.1994.tb03525.x
14. Михайлов Ю.М., Бачурин С.О., Даровских А.В., Веселов И.М., Шевцов П.Н., Мальцев А.В., Шевцова Е.Ф. Комплекс включения нитрата γ -циклодекстрина с конъюгатом тетрагидрокарбазола и аминоадамантиана // *Доклады российской академии наук. Химия, науки о материалах*. 2024. Т. 517. С. 3–12. doi: 10.31857/S2686953524040019
15. Romanova L.B., Barinova L.S., Lagodzinskaya G.V., Kazakov A.I., Mikhailov Y.M. Preparation and analysis by NMR of nitrates of beta-cyclodextrin // *Journal of Applied Chemistry*. 2014. Vol. 87 (12). P. 1809–1815. doi: 10.1134/S1070427214120155
16. Mikhailov Y.M., Romanova L.B., Tarasov A.E., Rakhimova M.A., Darovskikh A.V., Barinova L.S. Study of the process of obtaining cyclodextrin nitrates // *Journal of Applied Chemistry*. 2018. Vol. 91 (7). P. 1049–1054. doi: 10.1134/S1070427218070224
17. Генши К.В., Колосов П.В., Базарнова Н.Г. Количественный анализ нитратов целлюлозы методом ИК-Фурье спектроскопии // *Химия растительного сырья*. 2010. № 1. С. 63–66.
18. Simeček I. Stanovení organických nitrátů titricky siranem železnatým // *Chem. Průmysl*. 1957. Vol. 7 (32). P. 285–289.
19. Михайлов Ю.М., Романова Л.Б., Тарасов А.Е., Родин М.Д., Рахимова М.А., Даровских А.В., Барина Л.С. Синтез и методы анализа нитратов альфа-циклодекстрина // *Сборник материалов VIII Всероссийской конференции «Энергетические конденсированные системы»*. Черноголовка, 2016. С. 29.
20. Михайлов Ю.М., Романова Л.Б., Даровских А.В., Барина Л.С. Изучение процесса нитрования сверхразветвленных полиглицидолов // *Журнал прикладной химии*. 2019. Т. 92, № 3. С. 401–408. doi: 10.1134/S0044461819030162
21. Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л. : Медицина, 1963. 262 с.
22. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М. : Гриф и К, 2012. 944 с.

23. Орлова Е.Ю. Химия и технология бризантных взрывчатых веществ. Л. : Химия, 1981, 312 с.
24. ГОСТ 12.1.007-76. Межгосударственный стандарт. Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности.

References

- Liu, H., Guo, S., Wei, S., Liu, J. & Tian, B. (2024) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cyclodextrin-based oral drug delivery formulations for disease therapy. *Carbohydrate Polymers*. 329. Art. no. 121763. pp. 1–24. doi: 10.1016/j.carbpol.2023.121763
- Crini, G. Review: A History of Cyclodextrins (2014) *Chemical Reviews*. 114 (21). pp. 10940–10975. doi: 10.1021/cr500081p
- Manoj, M.N., Dinesh, M.S., Parag, V.J. et. al. (2012) The Cyclodextrins: A Review. *Journal of current pharmaceutical research*. 10 (1). pp. 1–6.
- Morin-Crini, N., Fourmentin, S., Fenyvesi, E., Lichtfouse, E., Torri, G., Fourmentin, M. & Crini, G. (2021) 130 years of cyclodextrin discovery for health, food, agriculture, and the industry: a review. *Environmental Chemistry Letters*. 19. pp. 2581–2617. doi: 10.1007/s10311-020-01156-w
- Szejtli, J. Past, present and future of cyclodextrin research (2004) *Pure and Applied Chemistry*. 76 (10). pp. 1825–1845. doi: 10.1351/Pac200476101825
- Ventura, C., Puglisi, G., Zappala, M. & Mazzone, G. (1998) A physico-chemical study on the interaction between papaverine and natural and modified β -cyclodextrins. *International journal of pharmaceuticals*. 160. pp. 163–172. doi: 10.1016/S0378-5173(97)00317-7
- Mikhailov, Yu.M., Darovskikh, A.V., Romanova, L.B., Rakhimova, M.A., Klimanova, E.N. & Faingold, I.I. (2023) Inclusion complexes based on cyclodextrin nitrates and the possibility of using them as new drug carriers. *Tekhnologii bezopasnosti zhiznedeyatel'nosti – Life Safety / Security Technologies*. 3. pp. 5–14. doi: 10.17223/7783494/3/1 (In Russian).
- Vanin, A.F. (2000) Nitric oxide in biomedical research. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 4. pp. 3–5.
- Gumanova, N.G. (2021) Nitric oxide and its circulating NOx metabolites, their role in human body functioning and cardiovascular death risk prediction (part I). *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 24 (9). pp. 102–109. (In Russian). doi: 10.17116/profmed202124091102
- Martusevich, A.K. & Vanin, A.F. (2016) Ekzogennyj oksid azota kak modulyator sostoyaniya biosistem i osnova dlya sozdaniya innovacionnyh medicinskih tekhnologij [Exogenous nitric oxide as a modulator of the state of biosystems and the basis for the creation of innovative medical technologies]. *Bioradikaly i antioksidanty – Bioradicals and antioxidants*. 3 (3). pp. 206–207 (In Russian).
- Granik, V.G. & Grigoriev, N.B. (2011) Exogenous nitric oxide donors in the series of C-nitro compounds. *Russian Chemical Reviews* 80 (2). pp. 171–186. doi: 10.1070/RC2011v080n02ABEH004135
- Serkov, I.V. & Bezuglov, V.V. (2009) Multifunctional compounds containing organic nitrates, prototypes of hybrid medicaments. *Russian Chemical Reviews*. 78 (5). pp. 407–429. doi: 10.1070/RC2009v078n05ABEH004024
- Kam, P.C.A. & Govender, G. (1994) Nitric oxide: basic science and clinical applications. *Anaesthesia*. 49. pp. 515–521. doi: 10.1111/j.1365-2044.1994.tb03525.x
- Mikhailov, Y.M., Bachurin, S.O., Darovskikh, A.V., Veselov, I.M., Shevtsov, P.N., Maltsev, A.V. & Shevtsova, E.F. (2024) Inclusion complex of γ -cyclodextrin nitrate with tetrahydrocarbazole and aminoadamantane conjugate. *Reports of the Russian Academy of Sciences. Chemistry, Material Sciences*. 517. pp. 3–12. doi: 10.31857/S2686953524040019
- Romanova, L.B., Barinova, L.S., Lagodzinskaya, G.V., Kazakov, A.I. & Mikhailov, Y.M. (2014) Preparation and analysis by NMR of nitrates of beta-cyclodextrin. *Journal of Applied Chemistry*. 87 (12). pp. 1809–1815. doi: 10.1134/S1070427214120155
- Mikhailov, Y.M., Romanova, L.B., Tarasov, A.E., Rakhimova, M.A., Darovskikh, A.V. & Barinova, L.S. (2018) Study of the process of obtaining cyclodextrin nitrates. *Journal of Applied Chemistry*. 91 (7). pp. 1049–1054. doi: 10.1134/S1070427218070224
- Gensh, K.V., Kolosov, P.V. & Bazarnova, N.G. (2010) Kolichestvennyy analiz nitratov cellyulozy metodom IK-Fur'e spektroskopii [Quantitative analysis of cellulose nitrates by FT-IR spectroscopy] *Khimija Rastitel'noy Syr'ya – Chemistry of plant raw materials*. 1. pp. 63–66.
- Simeček, I. (1957). Stanoveni organických nitratu titrci siranem zeleznatym. *Chem. Průmysl*. 7 (32). pp. 285–289.
- Mikhailov, Y.M., Romanova, L.B., Tarasov, A.E., Rodin, M.D., Rakhimova, M.A., Darovskikh, A.V. & Barinova, L.S. (2016) Proceedings of the VIII All-Russian Conference of Energy Condensed Systems. 2016. pp. 29.
- Mikhailov, Y.M., Romanova, L.B., Darovskikh, A.V. & Barinova, L.S. (2019) Study of nitration of hyperbranched polyglycidols. *Russian Journal of Applied Chemistry*. 92 (3). pp. 445–452. doi: 10.1134/S0044461819030162
- Belenkiy, M.L. (1963) *Elementy kolichestvennoj ocenki farmakologicheskogo effekta* [Elements of Quantitative Estimation of Pharmacological Effect]. Leningrad : Medgiz.
- Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya (2012) [Guidelines for conducting preclinical studies of medicinal products. Part one]. Moscow : Grif i K.
- Orlova, E.Yu. (1981) *Himiya i tekhnologiya brizantnykh vzryvchatykh veshchestv* [Chemistry and technology of high explosives]. Leningrad : Himiya.
- GOST 12.1.007-76. Mezhgosudarstvennyy standart. Sistema standartov bezopasnosti truda. Vrednye veshchestva. Klassifikaciya i obshchie trebovaniya bezopasnosti [GOST 12.1.007-76. Interstate standard. System of labor safety standards. Harmful substances. Classification and general safety requirements].

Информация об авторах:

Михайлов Юрий Михайлович – доктор химических наук, академик РАН, главный научный сотрудник лаборатории энергетических полимерных систем Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук (Черноголовка, Россия). E-mail: yumm@icp.ac.ru

Даровских Анна Владимировна – кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории энергетических полимерных систем Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук (Черноголовка, Россия). E-mail: avd@icp.ac.ru

Барина Лидия Сергеевна – инженер-исследователь лаборатории энергетических полимерных систем Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук (Черноголовка, Россия).

Ворожейкин Михаил Игоревич – инженер лаборатории энергетических полимерных систем Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук (Черноголовка, Россия). E-mail: aerodynamicbeats20@gmail.com

Лукьянова Анастасия Андреевна – лаборант лаборатории энергетических полимерных систем Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук (Черноголовка, Россия). E-mail: zlata-stasya@mail.ru

Поletaeva Дарья Александровна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории физико-химической биологии физиологически активных соединений Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук (Черноголовка, Россия). E-mail: dapol@icp.ac.ru

Файнгольд Ирина Игоревна – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией физико-химической биологии физиологически активных соединений Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук (Черноголовка, Россия). E-mail: ifaingold@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors:

Mikhailov Yuri M., Dr. Sc. (Chemistry), Academician of the Russian Academy of Sciences, chief researcher of the laboratory of energetic polymer systems, Federal Research Center for Problems of Chemical Physics and Medical Chemistry of the Russian Academy of Sciences (Chernogolovka, Russian Federation). E-mail: yummm@icp.ac.ru

Darovskikh Anna V., Cand. Sc. (Chemistry), researcher of the laboratory of energetic polymeric systems, Federal Research Center for Problems of Chemical Physics and Medical Chemistry of the Russian Academy of Sciences (Chernogolovka, Russian Federation). E-mail: avd@icp.ac.ru

Barinova Lydia S., Research engineer of the laboratory of energetic polymeric systems, Federal Research Center for Problems of Chemical Physics and Medical Chemistry of the Russian Academy of Sciences (Chernogolovka, Russian Federation).

Vorozheikin Mikhail I., Engineer of the laboratory of energetic polymeric systems, Federal Research Center for Problems of Chemical Physics and Medical Chemistry of the Russian Academy of Sciences (Chernogolovka, Russian Federation). E-mail: aerodynamicbeats20@gmail.com

Lukyanova Anastasia A., Laboratory assistant of the laboratory of energetic polymeric systems, Federal Research Center for Problems of Chemical Physics and Medical Chemistry of the Russian Academy of Sciences (Chernogolovka, Russian Federation). E-mail: zlata-stasya@mail.ru

Poletaeva Daria A., Cand. Sc. (Biology), senior researcher of the laboratory of physicochemical biology physiologically active compounds, Federal Research Center for Problems of Chemical Physics and Medical Chemistry of the Russian Academy of Sciences (Chernogolovka, Russian Federation). E-mail: dapol@icp.ac.ru

Faingold Irina I., Cand.Sc. (Biology), head of the laboratory of physicochemical biology physiologically active compounds, Federal Research Center for Problems of Chemical Physics and Medical Chemistry of the Russian Academy of Sciences (Chernogolovka, Russian Federation). E-mail: ifaingold@mail.ru

The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 20.11.2024; одобрена после рецензирования 03.12.2024; принята к публикации 06.12.2024

The article was submitted 20.11.2024; approved after reviewing 03.12.2024; accepted for publication 06.12.2024

Научная статья

УДК 615 31

doi: 10.17223/29491665/7/2

Оценка мутагенной безопасности прототипа нового анальгетика из класса гексаазаизовюрцитанов

Светлана Геннадьевна Крылова¹, Дарья Александровна Кулагина², Ольга Леонидовна Воронова³,
Оксана Владимировна Неупокоева⁴, Ольга Юрьевна Рыбалкина⁵, Елена Петровна Зуева⁶,
Алексей Александрович Чурин⁷, Сергей Викторович Сысолятин⁸, Вадим Вадимович Жданов⁹

^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9} Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга
Томского национального исследовательского медицинского центра СО РАН, Томск, Россия

^{2, 8} Институт проблем химико-энергетических технологий СО РАН, Бийск, Россия

¹ krylova5935@gmail.com

² imbir@rambler.ru

³ oylos@rambler.ru

⁴ repaov@mail.ru

⁵ olgatoms87@gmail.com

⁶ zep0929@mail.ru

⁷ churin_aa@pharmso.ru

⁸ dir@ipcet.ru

⁹ Zhdanov_yv@pharmso.ru

Аннотация. В настоящей работе представлены результаты исследования мутагенной безопасности прототипа нового эффективного безопасного анальгетика тиовюрцина в соматических клетках *Drosophila melanogaster* и в тесте учета хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей линии СВА. Установлено, что анальгетик при однократном и курсовом применении не обладает мутагенными свойствами в стандартных общепринятых тестах для изучения генетической безопасности в доклинических исследованиях.

Ключевые слова тиовюрцин, мутагенная безопасность, хромосомные aberrации, мыши, дрозофила

Благодарности: представленная работа выполнена в рамках реализации Государственного контракта № 14.N08.11.0179 для выполнения прикладных научных исследований и экспериментальных разработок для государственных нужд.

Для цитирования: Крылова С.Г., Кулагина Д.А., Воронова О.Л., Неупокоева О.В., Рыбалкина О.Ю., Зуева Е.П., Чурин А.А., Сысолятин С.В., Жданов В.В. Оценка мутагенной безопасности прототипа нового анальгетика из класса гексаазаизовюрцитанов // Технологии безопасности жизнедеятельности. 2024. № 7. С. 14–20. doi: 10.17223/29491665/7/2

Original article

doi: 10.17223/29491665/7/2

Evaluation of the mutagenic safety of a prototype of a new analgesic from the class of hexaazaisowurtzitanes

Svetlana G. Krylova¹, Dar'ya A. Kulagina², Olga L. Voronova³, Oksana V. Neupokoeva⁴,
Olga Y. Rybalkina⁵, Elena P. Zueva⁶, Alexey A. Churin⁷, Sergey V. Sysolyatin⁸,
Vadim V. Zhdanov⁹

^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9} Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

^{2, 8} Institute for Problems of Chemical and Energetic Technologies, Siberian Branch, Biysk, Russian Federation

¹ krylova5935@gmail.com

² imbir@rambler.ru

³ oylos@rambler.ru

⁴ repaov@mail.ru

⁵ olgatoms87@gmail.com

⁶ zep0929@mail.ru

⁷ churin_aa@pharmso.ru

⁸ dir@ipcet.ru

⁹ Zhdanov_yv@pharmso.ru

Abstract. The article presents the results of a mutagenic safety study of a prototype of a new effective safe analgesic thioivurcin in *Drosophila melanogaster* somatic cells and in a chromosomal aberration accounting test in bone marrow cells of CBA mice. It was found that the analgesic with single and course use does not have mutagenic properties in standard generally accepted tests for studying genetic safety in preclinical studies.

Keywords: hexaazaisowurtzitane, thioivurcin, mutagenic safety, chromosomal aberrations mice, *drosophila*

Acknowledgments: This study was done under State contract No. 14.N08.11.0179 to pursue applied research and experimental development for government needs.

For citation: Krylova, S.G., Kulagina, D.A., Voronova, O.L., Neupokoeva, O.V., Rybalkin, O.Y., Zueva, E.P., Churin, A.A., Sysolyatin, S.V. & Zhdanov, V.V. (2024). Evaluation of the mutagenic safety of a prototype of a new analgesic from the class of hexaazaisowurtzitanes. *Tekhnologii bezopasnosti zhiznedeyatel'nosti – Life Safety / Security Technologies*. 7. pp. 14–20. (In Russian). doi: 10.17223/29491665/72

Введение

Анальгетики для лечения сильных и очень сильных болей различной этиологии (включая хронические) представляют собой стратегически важные категории лекарственных средств [1–3]. Арсенал современных анальгетиков в большинстве стран мира основывается на классических синтетических и полусинтетических соединениях, реализующих свой противоболевой потенциал путем взаимодействия с разнообразными рецепторами периферической и центральной нервной системы [2, 3]. По статистике в России в таких препаратах нуждаются десятки миллионов человек. Онкологические больные, пациенты с диагнозами острого инфаркта миокарда и ишемической болезни сердца, с различными травмами составляют в год до 13 миллионов, 43 миллиона пациентов переносят операции различной степени сложности, около 20% больных страдают от хронического болевого синдрома в результате низкой эффективности симптоматической терапии хронической боли. Кроме того, существующая проблема развития побочных и нежелательных эффектов по-прежнему имеет важное медико-социальное значение, что обусловлено высокой доступностью и уровнем потребления обезболивающих средств различных групп [1, 4]. Между тем, по оценкам самих анестезиологов и экспертов-аналитиков российского фармрынка, медицинские потребности в противоболевых препаратах нового поколения (усовершенствованные опиоиды, комбинированные анальгетики и др.) обеспечены не более чем на 10% [3].

Актуальной остается задача поиска, разработка и введение в практику принципиально новых малотоксичных отечественных анальгетиков с направленным действием на молекулярные механизмы генерации боли, которые могут стать безопасной альтернативой существующим обезболивающим препаратам.

В рамках решения данной проблемы разработан прототип эффективного нетоксичного анальгетика

«Тиовюрцин, капсулы 120 мг» (далее – тиовюрцин) на основе first-in-class молекулы из нового класса гексаазазисовурцитанов для терапии болевого синдрома различного генеза [5, 6]. Изучение на моделях болевых синдромов *in vivo* выявило выраженную анальгетическую активность тиовюрцина, сравнимую и/или превышающую эффекты диклофенака натрия, кеторолака, трамадола, мелоксикама. Было установлено, что обезболивающее действие тиовюрцина реализуется на различных уровнях проведения и модуляции ноцицептивной активности с вовлечением системы центральных, супрасегментарных и периферических нейрофизиологических механизмов. Выявлено отсутствие развития физической зависимости и формирования синдрома отмены, проявления гипералгезии, респираторных и сердечно-сосудистых нарушений, ulcerогенных эффектов, характерных для большинства групп анальгетиков. Совокупность проведенных исследований механизма действия тиовюрцина в системах *in vivo* и *in silico* объясняет отсутствие его морфиноподобного действия и побочных эффектов НПВС тем, что основными мишенями анальгетика являются TRPA1 и TRPV1-рецепторы, потенциалзависимые кальциевые ионные каналы. По сочетанию выявленных ключевых для анальгетика характеристик тиовюрцин является уникальным мультитаргетным средством с высоким терапевтическим и инновационным потенциалом [5, 6].

При проведении всего комплекса доклинического исследования нового лекарственного средства необходимым этапом является исследование профиля безопасности [7]. Изучение мутагенности новых фармакологических средств и их вспомогательных компонентов на этапе доклинического изучения предусматривают оценку способности веществ к индукции разных типов мутаций в соматических клетках [7, 8]. Получение положительных результатов относительно наличия мутагенной активности в таких тестах является лимитирующим фактором для дальнейшего продвижения потенциального лекарственного средства.

Ранее проведенные исследования продемонстрировали приемлемый уровень безопасности тиовюрцина. Необходимость длительного приема анальгетиков при хроническом болевом синдроме акцентирует важность результатов изучения мутагенной безопасности нового обезболивающего средства.

Целью исследования является оценка мутагенной безопасности прототипа анальгетика тиовюрцина в двух общепринятых тестах (учета рецессивных, сцепленных с полом, летальных мутаций / соматической рекомбинации у *Drosophila melanogaster*; учета хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышной линии СВА).

Материалы и методы исследования

Эксперименты проведены на 30 мышах-самцах и 10 мышах-самках линии СВА (масса 20,5 г, возраст 7–8 недель), 1 категории, конвенциональных.

Животные получены из отдела экспериментального биомоделирования НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ (сертификат здоровья животных). Содержание животных и дизайн экспериментов были одобрены биоэтической комиссией НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга (протокол JACUSC №143102017) и соответствовали Директиве 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях; Приказу МЗ РФ от 1 августа 2016 г. № 199н.

Дизайн экспериментов, объем выборки, схема ведения экспериментов, выбор методов статистического анализа определены оптимальным образом для данного вида исследования и позволяют получить достоверные данные для интерпретации результатов. Распределение на группы осуществляли рандомизированно, используя в качестве критерия массу тела ($\pm 10\%$). Эвтаназию мышей осуществляли краниоцервикальной дислокацией.

Объектом исследования является прототип анальгетика «Тиовюрцин, капсула 120 мг» (далее – тиовюрцин). Активная фармацевтическая субстанция представляет собой органическое низкомолекулярное соединение 4-(3,4-дибромтиофенкарбонил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12 гексаазатетрацикло[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]додекан, впервые синтезированное по результатам компьютерного моделирования в Институте проблем химико-энергетических технологий СО РАН (г. Бийск) [5]. Проведенное ранее исследование анальгетической активности тиовюрцина позволило определить терапевтическую дозу соединения 100 мг/кг, максимальную для введения дозу 2000 мг/кг для внутрижелудочного пути введения [6].

В соответствии с методическими рекомендациями по оценке мутагенных свойств лекарственных

средств «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (2013) на доклиническом этапе исследования целесообразно применение следующих тестов: тест на индукцию генных мутаций (учет рецессивных, сцепленных с полом, летальных мутаций/соматической рекомбинации у дрозофилы); тест на индукцию хромосомных повреждений *in vivo* (учет хромосомных aberrаций в клетках костного мозга млекопитающих) [7, 8]. В тесте на индукцию хромосомных повреждений *in vivo* использовали алкилирующий цитостатик циклофосфан (ООО «ДЕКО» г. Москва), блокирующий репликацию ДНК, и колхицин кристаллический (CAS no: 64-86-8), являющийся «митотическим ядом».

В первой серии экспериментов тиовюрцин вводили только мышам-самцам однократно внутрижелудочно в дозах 2000 и 100 мг/кг. Во второй серии экспериментов испытуемое средство вводили внутрижелудочно в дозе 100 мг/кг самцам и самкам ежедневно на протяжении 5 суток. В двух сериях экспериментов мыши групп сравнения получали 1% крахмальный гель (негативный контроль) из расчета 0,5 мл на 20 г массы. В первой серии экспериментов в качестве позитивного контроля был использован циклофосфан, обладающий известной мутагенной активностью, в дозе 20 мг/кг (1/10 LD₅₀) при однократном внутрибрюшинном введении. Для накопления метафаз мышам обоих полов внутрибрюшинно вводили 0,025% колхицин по 0,01 мл / 1 г массы животного. В двух сериях экспериментов клетки костного мозга (ККМ) мышей фиксировали через 24 ч после последнего введения препаратов. Согласно принятым критериям от каждого животного анализировали не менее 100 метафаз. Производился подсчет структурных нарушений клеток костного мозга с помощью микроскопа с иммерсионным объективом. Учитывались следующие цитогенетические параметры (в %): количество изученных клеток; число клеток с aberrациями хромосом; количество одиночных фрагментов; количество хроматидных и хромосомных обменов; число хромосом с aberrациями; число клеток с пробелами (гепов); число клеток с множественными структурными повреждениями хромосом. Последние два показателя включали в общее количество клеток с цитогенетическими aberrациями хромосом [8].

Исследование рекомбинагенной активности тиовюрцина проводили в SMART-тесте учета рецессивных, сцепленных с полом, летальных мутаций/соматической рекомбинации у *Drosophila melanogaster*. Для проведения исследования использовали следующие линии дрозофилы: линия 1 – yellow, генотип у/у (у – рецессивный ген, обуславливающий развитие желтой окраски тела и щетинок); линия 2 – w, sn³, генотип w и sn³/У (w – white – белая окраска глаз, sn³ –

singed³ – извитая скрученная форма щетинок; оба гена рецессивные). Спонтанный уровень мутаций и рекомбинаций невысок и колеблется у разных линий в пределах от 0,3 до 1,1%.

В эксперименте девственных самок в количестве 5 особей помещали в пробирку, содержащую стандартную питательную среду, вместе с 5 самцами. Через 48–72 ч мух-родителей пересаживали в пробирки со свежей питательной средой, а в прежние пробирки вносили тиовюрцин в пересчете на дозу 2000 мг/кг. Просмотр (под бинокулярным стереоскопическим микроскопом в отраженном свете) вылетевших особей начинали с 9–10-го дня после начала эксперимента и продолжали до начала вылета следующего поколения. При скрещивании самок линии 1 с самцами линии 2 у гетерозиготных самок первого поколения, имеющих генотип $y^{+}/+w\ sn^3$, регистрировали мутантные щетинки (макрохеты на голове, тораксе и скутеллюме) фенотипа yellow или singed. В протоколе фиксировали общее число просмотренных самок, число самок с одиночными (y, sn^3) и двойными ($y\ sn^3$) пятнами не менее чем на 1000 в опыте и контроле.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием программного обеспечения «Statistica 8.0». Для проверки соответствия нормальному распределению случайных величин использовали критерий Шапиро–Уилка. В случаях нормального распределения признаков для статистической оценки применяли параметрический t-критерий Стьюдента и χ^2 . Для каждой выборки вычисляли среднее значение величины признака (\bar{X}) и стандартную ошибку средней величины (m), которые вместе

со значением n (количество вариант) представлены в итоговых таблицах. Во всех случаях нулевую гипотезу отвергали при $P < 0,05$ [9].

Результаты исследования

В препаратах группы негативного контроля из 5 животных (500 клеток), получавших растворитель однократно и колхицин, в ККМ отмечено $1,60 \pm 0,40\%$ aberrantных хромосом с одиночными фрагментами и пробелами (табл. 1). Кроме того, в данной группе животных количество клеток с пробелами хромосом составило $0,40 \pm 0,24\%$, а доля поврежденных клеток – $1,60 \pm 0,40\%$.

В опытной группе у 5 мышей, получавших однократно внутрижелудочно тиовюрцин в дозе 2000 мг/кг, при экспозиции 24 ч в 500 клетках отмечалось $1,80 \pm 0,37\%$ хромосом с нарушениями, при этом все выявленные изменения составляли одиночные фрагменты и пробелы. Как отражено в табл. 1, доля поврежденных метафаз $1,80 \pm 0,37\%$ не имела статистически значимых различий с аналогичным показателем негативного контроля.

В 500 метафазных пластинках у мышей, получавших внутрижелудочно тиовюрцин в дозе 100 мг/кг, отмечалось $0,80 \pm 0,37\%$ хромосом с нарушениями, среди которых все выявленные изменения главным образом состояли из одиночных фрагментов. Количество клеток с пробелами хромосом оставалось на уровне таковых у мышей, которым вводили 1%-ный крахмальный гель (см. табл. 1). Доля поврежденных метафаз не менялась по сравнению с аналогичным показателем негативного контроля.

Таблица 1

Цитогенетические показатели костного мозга мышей-самцов линии СВА после однократного внутрижелудочного введения тиовюрцина в дозах 100 и 2000 мг/кг ($\bar{X} \pm m$)

Группа наблюдения, доза, мг/кг (кол-во животных)	Кол-во изученных клеток	Аберрации на 100 исследованных метафаз, %		Доля aberrantных хромосом, %	Доля клеток с множественными аберрациями, %	Доля клеток с пробелами хромосом (гепы), %	Доля клеток с аберрациями хромосом, %
		Одиночные фрагменты	Хроматидные и хромосомные обмены				
1. Контроль (негативный), 1%-ный крахмальный гель, в/ж ($n = 5$)	500	$0,80 \pm 0,37$	$0,00 \pm 0,00$	$1,60 \pm 0,40$	$0,00 \pm 0,00$	$0,80 \pm 0,37$	$1,60 \pm 0,40$
2. Тиовюрцин, 2000, в/ж ($n = 5$)	500	$0,60 \pm 0,40^*$	$0,00 \pm 0,00^{**}$	$1,80 \pm 0,37^{**}$	$0,00 \pm 0,00$	$1,20 \pm 0,20^{**}$	$1,80 \pm 0,37^{**}$
3. Тиовюрцин, 100, в/ж ($n = 5$)	500	$0,60 \pm 0,40^{**}$	$0,00 \pm 0,00^{**}$	$0,80 \pm 0,37^{**}$	$0,00 \pm 0,00$	$0,20 \pm 0,20^{**}$	$0,80 \pm 0,37^{**}$
4. Позитивный контроль, циклофосфан, 20, в/б ($n=5$)	500	$24,60 \pm 1,96^*$	$3,20 \pm 0,73^*$	$31,00 \pm 2,92^*$	$1,60 \pm 0,93$	$3,00 \pm 0,71^*$	$25,80 \pm 2,13^*$

Примечание. Здесь и в табл. 2 * – достоверность различий между негативным и позитивным контролем; ** – достоверность различий между опытом и позитивным контролем; *** – достоверность различий между опытом и негативным контролем.

В 500 метафазах ККМ мышей позитивного контроля отмечалось повышение доли клеток с aberrациями хромосом в 16,1 ($P < 0,05$) раза по сравнению с соответствующим значением негативного контроля. В метафазных пластинках мышей, получавших тиовюрцин в дозах 100 и 200 мг/кг, выявлено снижение числа клеток с aberrациями хромосом в 32,3 раза ($P < 0,01$) и 14,3 раза ($P < 0,01$) соответственно относительно аналогичного показателя позитивного контроля (табл. 1).

Количество aberrантных хромосом позитивного контроля превышало соответствующее значение негативного контроля в 19,4 раза ($P < 0,05$), опытных групп – в 17,2 ($P < 0,01$; 2000 мг/кг) и 38,8 раза ($P < 0,01$; 100 мг/кг), в основном, за счет числа одиночных фрагментов, хроматидных и хромосомных обменов. Следует отметить, что в клетках костного мозга мышей негативного контроля и групп тиовюрцина не выявлены хроматидные и хромосомные обмены.

Кроме того, введение циклофосфана приводило к появлению клеток с множественными aberrациями

хромосом до $1,60 \pm 0,93\%$ на фоне отсутствия данных повреждений в клетках опытных групп и негативного контроля. Вместе с тем в ККМ мышей позитивного контроля число гепов превышало это значение негативного контроля в 3,8 раза ($P < 0,05$), опытных групп – в 2,5 ($P < 0,01$; 2000 мг/кг) и 15 раз ($P < 0,01$; 100 мг/кг).

На основании полученных результатов установлено, что у мышей, получавших однократно тиовюрцин в дозах 2000 и 100 мг/кг, доля поврежденных клеток при экспозиции 24 ч оставалась на уровне структурных нарушений в негативном контроле и статистически значимо уступала по основным показателям цитогенетической активности при сравнении с позитивным контролем. Следовательно, однократное внутрижелудочное введение тиовюрцина в данных дозах не изменяет уровень хромосомных aberrаций в ККМ мышей.

Во второй серии экспериментального исследования лекарственное средство в дозе 100 мг/кг и 1%-ный крахмальный гель вводили внутрижелудочно в течение 5 дней 10 самцам и 10 самкам мышей, как представлено в табл. 2.

Таблица 2

Цитогенетические показатели костного мозга мышей линии СВА обоих полов после курсового (5 сут) внутрижелудочного введения тиовюрцина в дозе 100 мг/кг ($X \pm m$)

Группа наблюдения, доза, мг/кг (пол, количество животных)	Кол-во исследованных клеток	Одиночные фрагменты, %	Доля aberrантных хромосом, %	Доля клеток с пробелами хромосом (гепы), %	Доля клеток с aberrациями хромосом, %
1. Контроль, 1%-ный крахмальный гель (самцы, n = 5)	500	0,80±0,37	1,40±0,68	0,60±0,40	0,40±0,68
2. Тиовюрцин, 100 (самцы, n = 5)	500	0,80±0,58	1,00±0,55	0,20±0,20	1,00±0,55
3. Контроль, 1%-ный крахмальный гель (самки, n = 5)	500	0,80±0,37	1,00±0,45	0,20±0,20	1,00±0,45
4. Тиовюрцин, 100 (самки, n = 5)	500	0,80±0,37	1,60±0,51	0,80±0,49	1,60±0,51

В группе мышей-самцов, получавших тиовюрцин, через 24 ч после последнего введения в метафазных пластинках было отмечено $1,40 \pm 0,68\%$ клеток с aberrациями хромосом, среди которых наблюдались только одиночные фрагменты и пробелы, что соответствовало уровню контрольных значений.

У 5 самок, которым курсом вводили тиовюрцин в дозе 100 мг/кг, через 24 ч после последнего введения в 500 метафазах доля поврежденных клеток составляла $1,60 \pm 0,51\%$, aberrации хромосом были представлены одиночными фрагментами и пробелами. Полученные данные позволяют сделать вывод в пользу отсутствия мутагенного действия тиовюрцина при его курсовом пятикратном внутрижелудочном введении в терапевтической дозе 100 мг/кг мышам обоих полов.

Совокупность полученных результатов свидетельствует о том, что однократное и курсовое пятикратное введение тиовюрцина не вызывает увеличения доли поврежденных метафаз в костном мозге мышей обоих полов по сравнению с аналогичными показателями контрольных животных, получавших 1%-ный крахмальный гель.

Исследование рекомбинагенной активности тиовюрцина в SMART-тесте позволило оценить возможность индукции рекомбинационных и различных мутационных событий в соматических клетках *Drosophila melanogaster*.

Результаты эксперимента, представленные в табл. 3, свидетельствуют об отсутствии в опытной группе статистически значимых различий по показателю количества самок с мутациями (1) по сравнению с таковыми в контроле – 2 (при просмотре 1003 самок, $\chi^2 = 0,666$).

Результаты учета соматического мозаицизма при использовании маркеров y , w и sn^3 у *Drosophila melanogaster* после однократного применения тиовюрцина в дозе 2000 мг/кг

Группа наблюдения, доза, мг/кг	Общее число просмотрен- ных самок	Число самок с мутациями			
		Пятен « sn^3 »	Пятен « y »	Пятен « $y sn^3$ »	Всего пятен
Контроль; 0,1%-ный крахмальный гель	1010	2	0	0	2
Тиовюрцин, 2000	1003	1	0	0	1

Заключение

По результатам исследования можно сделать вывод о том, что однократное внутрижелудочное введение тиовюрцина в максимальной дозе 2000 мг/кг и терапевтической дозе 100 мг/кг, а также его курсовое в течение пяти суток введение в дозе 100 мг/кг не увеличивает уровень цитогенетических нарушений в клетках костного мозга мышей линии СВА. В тест-системе сомати-

ческой рекомбинации при использовании маркеров *yellow* и *singed* после применения тиовюрцина в дозе 2000 мг/кг не выявлено статистически значимого увеличения у *Drosophila melanogaster* количества мутантных щетинок и пятен на теле и голове. Резюмируя вышесказанное, можно заключить, что прототип нового анальгетика тиовюрцин не обладает мутагенным потенциалом в стандартных общепринятых тестах для изучения безопасности в доклинических исследованиях.

Список источников

1. Михайлова А.С. Анальгетический арсенал клинициста // Фарматека. 2018. № 53. С. 50–56. doi: 10.18565/pharmateca.2018.s3.50-56
2. Katzung B.G. Basic & clinical pharmacology. 14th ed. McGraw-Hill Education, 2018. P. 409–438.
3. Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации. 2024. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>
4. Ghlichloo I., Gerriets V. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) // StatPearls [Internet]. 2023. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. PMID: 31613522. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547742/>
5. Agüero S., Megy S., Eremina V.V., Kalashnikov A.I., Krylova S.G., Kulagina D.A., Lopatina K.A., Fournier M., Povetyeva T.N., Vorozhtsov A.B., Sysolyatin S.V., Zhdanov V.V., Terreux R. Discovery of a Novel Non-Narcotic Analgesic Derived from the CL-20 Explosive: Synthesis, Pharmacology, and Target Identification of Thiowurtzine, a Potent Inhibitor of the Opioid Receptors and the Ion Channels // ACS Omega. 2021. Vol. 6 (23). P. 15400–15411. doi: 10.1021/acsomega.1c01786
6. Kulagina D.A., Sysolyatin S.V., Krylova S.G., Kiseleva E.A., Povetyeva T.N., Zueva E.P., Eremina V.V., Alekseeva N.A., Strokova S.V., Suslov N.I., Zhdanov V.V. Biological Activity of Hexaazaisowurtzitane Derivatives // Molecules. 2023. Vol. 28 (24). Art. no 8084. P. 1–15. doi: 10.3390/molecules28248084
7. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К, 2013. 944 с.
8. Рубцов Н.Б. Методы работы с хромосомами млекопитающих. Новосибирск: НГУ, 2006. 46 с.
9. Лемешко Б.Ю., Лемешко С.Б. Проблемы применения непараметрических критериев согласия в задачах обработки результатов измерений // Системы анализа и обработки данных. 2021. Т. 2 (82). С. 47–66.

References

1. Mikhaylova, A.S. (2018) Anal'geticheskij arsenal klinitsista [Analgesic arsenal of a clinician]. *Farmateka*. 53. pp. 50–56. doi: 10.18565/pharmateca.2018.s3.50-56
2. Katzung, B.G. (2018) *Basic & clinical pharmacology*. 14th ed. McGraw-Hill Education, pp. 409–438.
3. The State Drug Guide of the Russian Federation (2024) Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv Rossijskoj Federacii. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>
4. Ghlichloo, I. & Gerriets, V. (2023) Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547742/>
5. Agüero, S., Megy, S., Eremina, V.V., Kalashnikov, A.I., Krylova, S.G., Kulagina, D.A., Lopatina, K.A., Fournier, M., Povetyeva, T.N., Vorozhtsov, A.B., Sysolyatin, S.V., Zhdanov, V.V. & Terreux, R. (2021) Discovery of a Novel Non-Narcotic Analgesic Derived from the CL-20 Explosive: Synthesis, Pharmacology, and Target Identification of Thiowurtzine, a Potent Inhibitor of the Opioid Receptors and the Ion Channels. *ACS Omega*. 6 (23). pp. 15400–15411. doi: 10.1021/acsomega.1c01786
6. Kulagina, D.A., Sysolyatin, S.V., Krylova, S.G., Kiseleva, E.A., Povetyeva, T.N., Zueva, E.P., Eremina, V.V., Alekseeva, N.A., Strokova, S.V., Suslov, N.I. & Zhdanov, V.V. (2023) Biological Activity of Hex-aazaisowurtzitane Derivatives. *Molecules*. 28 (24). Art. no 8084. pp. 1–15. doi: 10.3390/molecules28248084
7. Mironov, A.N. (2013) *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv* [Guidelines for conducting preclinical studies of medicines]. Moscow: Grif & K.
8. Rubtsov, N.B. (2006) *Metody raboty s hromosomami mlekopitayushchih* [Methods of working with mammalian chromosomes]. Novosibirsk: NSU.
9. Lemeshko, B.Yu. & Lemeshko, S.B. (2022) Problemy primeneniya neparametricheskikh kriteriev soglasiya v zadachah obrabotki rezul'tatov izmerenij [Problems of applying non-parametric criteria of co-compliance in problems of processing measurement results] *Sistemy analiza i obrabotki dannykh Analysis and Data Processing Systems*. 2 (82). pp. 47–66.

Информация об авторах:

Крылова Светлана Геннадьевна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории онкофармакологии Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Томского национального исследовательского медицинского центра СО РАН (Томск, Россия). E-mail: krylova5935@gmail.com

Кулагина Дарья Александровна – кандидат химических наук, заведующий лабораторией малотоннажной химии Института проблем химико-энергетических технологий СО РАН (Бийск, Россия). E-mail: imbir@gmail.com

Воронова Ольга Леонидовна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории лекарственной токсикологии Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Томского национального исследовательского медицинского центра СО РАН (Томск, Россия). E-mail: oylos@rambler.ru

Неупокоева Оксана Владимировна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории лекарственной токсикологии Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Томского национального исследовательского медицинского центра СО РАН (Томск, Россия). E-mail: repaov@mail.ru

Рыбалкина Ольга Юрьева – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории онкофармакологии Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Томского национального исследовательского медицинского центра СО РАН (Томск, Россия). E-mail: olgatomsk87@gmail.com

Зуева Елена Петровна – доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией онкофармакологии Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Томского национального исследовательского медицинского центра СО РАН (Томск, Россия). E-mail: zep0929@mail.ru

Чурин Алексей Александрович – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории лекарственной токсикологии Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Томского национального исследовательского медицинского центра СО РАН (Томск, Россия). E-mail: churin_aa@pharmso.ru

Сысолятин Сергей Викторович – доктор химических наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией медицинской химии, директор Института проблем химико-энергетических технологий СО РАН (Бийск, Россия). E-mail: dir@ipcet.ru

Жданов Вадим Вадимович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Томского национального исследовательского медицинского центра СО РАН (Томск, Россия). E-mail: Zhdanov_vv@pharmso.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors:

Krylova Svetlana G., Dr. Sc. (Biology), senior researcher of the oncopharmacology laboratory, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: krylova5935@gmail.com

Kulagina Dar'ya A., Cand. Sc. (Chemistry), head of the small-scale chemistry laboratory, Institute for Problems of Chemical and Energetic Technologies, Russian Academy of Sciences, Siberian Branch (Biysk, Russian Federation). E-mail: imbir@gmail.com

Voronova Olga L., Cand. Sc. (Biology), senior researcher of the drug toxicology laboratory, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: oylos@rambler.ru

Neupokoeva Oksana V., Cand. Sc. (Biology), researcher of the drug toxicology laboratory, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: repaov@mail.ru

Rybalina Olga Y., Cand. Sc. (Biology), researcher of the oncopharmacology laboratory, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: olgatomsk87@gmail.com

Zueva Elena P., Dr. Sc. (Biology), professor, head of the oncopharmacology laboratory, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: zep0929@mail.ru

Churin Alexey A., Dr. Sc. (Medical), senior researcher of the drug toxicology laboratory, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: churin_aa@pharmso.ru

Sysolyatin Sergey V., Dr. Sc. (Chemistry), professor, correspondent member of the Russian Academy of Sciences, director of Institute for Problems of Chemical and Energetic Technologies, Siberian Branch (Biysk, Russian Federation). E-mail: dir@ipcet.ru

Zhdanov Vadim V., Dr. Sc. (Medical), professor, correspondent member of the Russian Academy of Sciences, director of Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: Zhdanov_vv@pharmso.ru

The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 13.11.2024; одобрена после рецензирования 27.11.2024; принята к публикации 06.12.2024

The article was submitted 13.11.2024; approved after reviewing 27.11.2024; accepted for publication 06.12.2024

Научная статья
УДК 613.6; 613.62
doi: 10.17223/29491665/7/3

Роль и значимость определения исходного уровня здоровья населения на этапе, предшествующем строительству объекта использования атомной энергии

Равиль Манихович Тахауов¹, Дмитрий Евгеньевич Калинин²,
Людмила Вячеславовна Смаглий³, Иван Васильевич Мильто⁴

^{1, 2, 3, 4} Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Северский биофизический научный центр»
Федерального медико-биологического агентства, Северск, Россия

^{1, 2, 3, 4} Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия

³ Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия

¹ mail@sbrc.seversk.ru

² kalinkin750@gmail.com

³ lud.smagly@yandex.ru

⁴ milto_bio@mail.ru

Аннотация. Рассмотрен подход к оценке влияния объекта использования атомной энергии на заболеваемость населения. Мониторинг общественного здоровья с ранних этапов строительства подобного объекта позволяет отслеживать динамику показателей здоровья населения, проводить профилактику и диагностику важнейших социально значимых заболеваний, выявлять предикторы повышенного риска развития заболеваний, регистрировать воздействие радиационного или химического факторов на организм человека, проводить проспективные когортные исследования.

Ключевые слова: объект использования атомной энергии, население, заболеваемость, смертность, болезни системы кровообращения, злокачественные новообразования

Благодарности: исследование выполнено в рамках договора № 224/КА1 от 09.07.2024 «Разработка рекомендаций по совершенствованию современной стратегии охраны здоровья и рекомендаций по корректирующим мероприятиям и программам, направленным на раннее выявление радиогенной патологии населения, проживающего вблизи объектов ОДЭК».

Для цитирования: Тахауов Р.М., Калинин Д.Е., Смаглий Л.В., Мильто И.В. Роль и значимость определения исходного уровня здоровья населения на этапе, предшествующем строительству объекта использования атомной энергии // Технологии безопасности жизнедеятельности. 2024. № 7. С. 21–32. doi: 10.17223/29491665/7/3

Original article
doi: 10.17223/29491665/7/3

Role and significance of determining the initial level of public health at the stage preceding the construction of a nuclear energy facility

Ravil M. Takhauov¹, Dmitry E. Kalinkin², Lyudmila V. Smaglyi³, Ivan V. Milto⁴

^{1, 2, 3, 4} Seversk Biophysical Research Center of the Federal Medical-Biological Agency, Seversk, Russian Federation

^{1, 2, 3, 4} Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

³ Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation

¹ mail@sbrc.seversk.ru

² kalinkin750@gmail.com,

³ lud.smagly@yandex.ru

⁴ milto_bio@mail.ru

Abstract. The health of the population is one of the determining conditions for the sustainable economic development of the state, maintaining its defense capability and security. At the present stage of society's development, malignant neoplasms and diseases of the circulatory system cause the greatest damage to the health of the population of industrialized countries.

A special impact on the health of the population is exerted by the close location of nuclear energy facilities, which are a source of long-term man-made exposure of the population with low doses of ionizing radiation.

There is evidence that the functioning of nuclear energy facilities can have an impact on the incidence of the most important socially significant diseases (for example, malignant neoplasms and diseases of the circulatory system) of the population living near this facility. This is accompanied by temporary loss of ability to work and disability and leads to an increase in socio-economic losses. Timely detection of an increase in the incidence of the population and assessment of the impact of ionizing radiation produced by the nuclear energy facility, requires the availability of the most complete possible database on the initial demographic and medical parameters of the population living near the nuclear industry facility before its commissioning.

Organizing public health monitoring, starting from the early stages of construction of a nuclear energy facility, will allow: monitoring the dynamics of changes in population health parameters; promptly diagnosing socially significant diseases; identifying predictors indicating an increased risk of the disease developing, and predict its possibility; record the impact of radiation or chemical pollution factors on the human body, the amount of dose load from external and internal irradiation; conduct large-scale prospective cohort studies to assess the degree of influence of the nuclear facility energy on the human body.

Currently, there is an increase in the construction of new nuclear reactors both in Russia and abroad, including small power plants. For the organization of epidemiological control of the health status of the population, it is necessary to form thematic medical dosimetric registers containing information on indicators of the health status of the population living near the nuclear power plant until its commissioning, i.e. indicators of the initial (“zero”) level of health status. This approach should be taken into account when designing, building and commissioning any nuclear power plants, including small power plants, the construction of which is developing especially intensively in Russia. This approach will make it possible to assess changes in the parameters of the public health status of the population depending on the action of environmental factors and timely adjust measures taken to protect the health of people exposed to ionizing radiation.

Keywords: the object of the use of atomic energy, the population, morbidity, mortality, diseases of the circulatory system, malignant neoplasms

Acknowledgments: The study was carried out within the framework of the contract No. 224/KA1 dated July 09, 2024 “Development of recommendations for improving the modern health protection strategy and recommendations for corrective measures and programs aimed at early detection of radiogenic pathology of the population living near the ODEK facilities”.

For citation: Takhauov, R.M., Kalinkin, D.E., Smagliy, L.V. & Milto, I.V. (2024) Role and significance of determining the initial level of public health at the stage preceding the construction of a nuclear energy facility. *Tekhnologii bezopasnosti zhiznedyatelnosti – Life Safety / Security Technologies*. 7. pp. 21–32. (In Russian). doi: 10.17223/29491665/7/3

Введение

Здоровье населения является одним из определяющих условий устойчивого экономического развития государства, поддержания его обороноспособности и безопасности. На современном этапе развития общества наибольший ущерб здоровью населения промышленно развитых стран наносят злокачественные новообразования (ЗНО) и болезни системы кровообращения (БСК). К сожалению, совершенствование методов диагностики и лечения, появление новых технологий борьбы с этими классами болезней в большей степени влияют на снижение смертности, числа осложнений или качество жизни, и оказывают незначительное влияние на показатели заболеваемости. Вместе с тем снижение заболеваемости, т.е. возникновения новых случаев заболевания в популяции, может улучшить состояние общественного здоровья. В этой связи всё большее значение приобретает проблема оценки причин, прямо или косвенно влияющих на возникновение важнейших социально значимых неинфекционных заболеваний. Целенаправленное воздействие на эти причины позволит существенно снизить заболеваемость.

В современных условиях состояние здоровья человека формируется в основном за счёт климато-географических условий, миграции, уровня социальной напряжённости, степени экономического развития

территории обитания, наличия техногенных факторов, негативно влияющих на организм человека и объекты окружающей среды, распространённость вредных привычек, уровень образования и, как следствие, мотивированность к адекватному поведению населения для сохранения здоровья (рациональное питание, уровень физической активности и пр.). Наследственные нарушения также влияют на состояние здоровья, но и они во многом развиваются за счёт негативного воздействия факторов внешней среды, среди которых крайне весомы антропогенные и техногенные.

Особое влияние на состояние здоровья населения оказывает близкое расположение объектов использования атомной энергии (ОИАЭ), являющихся источником длительного техногенного облучения «малыми» дозами ионизирующего излучения (ИИ). Несмотря на то, что попадание в окружающую среду веществ, образующихся в результате деятельности ОИАЭ, строго регламентируется и, как принято считать, не наносит существенного вреда окружающей среде и здоровью населения, проживающего вблизи ОИАЭ [1], отдалённые последствия такого воздействия являются дискуссионными и изучаются на национальном и международном уровнях [2].

Наличие объективной информации о наиболее важных факторах, формирующих состояние здоровья (или влияющих на состояние здоровья), даёт возмож-

ность оказывать воздействие на процесс формирования, охраны и улучшения общественного здоровья за счёт предотвращения развития важнейших социально значимых неинфекционных заболеваний путём устранения или снижения степени негативного воздействия основных факторов внешней среды (социальных, техногенных, экологических) и образа жизни.

Современное состояние и перспективы строительства ОИАЭ

Атомная индустрия получила широкое развитие по всему миру. По данным Всемирной ядерной ассоциации (ВЯА), в настоящее время 440 атомных реакторов обеспечивают около 10% всей электрической энергии в мире и около ~1/4 так называемой низкоуглеродной энергии, характеризующейся сниженным выбросом парниковых газов. Более 50 стран используют ядерные реакторы не только для получения энергии, но и для производства изотопов в медицинских и промышленных целях [3]. Следует отметить тенденцию последних лет, связанную со строительством малых энергетических установок в суровых климатических условиях в отдалённых регионах России (например, на территориях Заполярья, Республики Саха, Иркутской области, Дальнего Востока и др.).

По данным Международного агентства по атомной энергии (МАГАТЭ), лидирующие позиции по производству и потреблению электрической энергии

с использованием технологий атомной энергетики занимают 13 стран. В этих странах электрическая энергия, производимая с использованием атомных технологий, составляет ~1/4 от общего количества производимой энергии. Среди них основное место (в порядке убывания) занимают США, Китай, Франция и Россия (табл. 1) [3].

В России в настоящее время функционирует 36 атомных реакторов общей мощностью 26,8 ГВт (табл. 1). В 2022 г. 19,6% отечественной электроэнергии было получено за счёт атомных технологий. Согласно Постановлению Правительства России от 02 июня 2014 г. № 506-12 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации “Развитие атомного энергопромышленного комплекса”» к 2030 г. предусмотрено удвоение суммарной мощности атомных электростанций (АЭС), что создаст основу для увеличения доли атомной энергетики в энергобалансе страны к 2045 г. до 25% [4]. Для этого предусмотрено строительство ещё 11 атомных реакторов [5]. Кроме того, атомная отрасль России в настоящее время участвует в строительстве новых реакторов в Белоруссии, Китае, Венгрии, Индии, Иране и Турции, а также в качестве инвестора в Алжире, Бангладеш, Боливии, Индонезии, Иордании, Казахстане, Нигерии, Южной Африке, Таджикистане и Узбекистане [3]. Таким образом, существующие тенденции указывают на перспективы роста и развития атомной промышленности по всему миру.

Таблица 1

Распространённость АЭС в мире (по данным ВЯА и МАГАТЭ на 2022 г.)

Страна	Количество реакторов	Суммарная полезная мощность, ГВт	Количество генерируемой электрической энергии, % от общего количества энергии
Северная Америка			
Канада	19	13,6	13,6
Мексика	2	1,6	4,5
США	94	97,0	18,2
Южная Америка			
Аргентина	3	1,6	5,4
Бразилия	2	1,9	2,5
Западная Европа			
Бельгия	5	5,9	46,4
Финляндия	5	4,4	35,0
Голландия	1	0,5	3,3
Испания	7	7,1	20,3
Швеция	6	6,9	29,4
Швейцария	4	3,0	36,4
Великобритания	9	5,9	14,2
Центральная и Восточная Европа			
Армения	1	0,4	31,0
Беларусь	2	2,2	14,1
Чехия	6	3,9	36,7
Венгрия	4	1,9	47,0
Румыния	2	1,3	19,4

Страна	Количество реакторов	Суммарная полезная мощность, ГВт	Количество генерируемой электрической энергии, % от общего количества энергии
Россия	36	26,8	19,6
Словакия	4	1,8	59,2
Словения	1	0,7	42,6
Украина	15	13,1	58,7
Турция*	1	–	–
Азия			
Бангладеш*	1	–	–
Китай	55	53,3	5,0
Индия	23	7,4	3,1
Япония	33	31,7	6,1
Южная Корея	26	25,8	6,1
Пакистан	6	3,3	16,2
Африка			
Египет*	1	–	–
Южная Африка	2	1,9	4,9
Средний Восток			
Иран	1	0,9	1,7
ОАЭ	3	6,8	6,8

* Объект находится в стадии строительства.

Однако строительство ОИАЭ представляет потенциальную опасность для общества и окружающей среды в связи с возможными выбросами радионуклидов. Вследствие этого необходимо уделить особое внимание обеспечению безопасности населения, проживающего вблизи ОИАЭ, а также оценке исходного (нулевого) уровня состояния здоровья этого населения, т.е. оценке состояния общественного здоровья населения на этапе, предшествующем вводу в эксплуатацию ОИАЭ [6].

Радиационное загрязнение окружающей среды при эксплуатации ОИАЭ возникает вследствие выбросов радионуклидов в атмосферу, производства радиоактивных отходов и т.д. [7]. Помимо аварийных выбросов, опасность для здоровья людей, работающих на ОИАЭ или проживающих вблизи них, представляет постоянно действующее низкоинтенсивное ИИ в «малых» дозах (до 100 мЗв). Последнее не вызывает острых повреждений тканей организма, но при длительном воздействии приводит к изменению функций клеток, повреждению ДНК вследствие повышенного образования активных форм кислорода, разрушающих внутриклеточные структуры [8]. Помимо воздействия ИИ, персонал ОИАЭ подвергается воздействию различных химических и физических производственных факторов, таких как азотная кислота, серная кислота, аммиак, сварочные аэрозоли, угольная и древесная пыль, шум, вибрация, повышенная температура [9].

Иницируемые ИИ патологические процессы ведут к росту риска развития социально значимых неинфекционных заболеваний, прежде всего ЗНО и БСК [10, 11], снижению качества жизни персонала и лиц, проживающих вблизи ОИАЭ, преждевременной потере трудоспособности, что влечёт рост социально-

экономических потерь для предприятия, региона и страны в целом [12].

Социально-экономические потери вследствие действия «малых» доз ИИ

Вредные производственные факторы оказывают негативное влияние на здоровье персонала, а также населения, проживающего вблизи ОИАЭ. Ранее нами было проведено исследование распространённости важнейших социально значимых неинфекционных заболеваний среди населения, проживающего на территории закрытого административно-территориального образования (ЗАТО) Северск. Показано, что наибольшее распространение получили БСК и ЗНО [10]. В период 2000–2020 гг. наблюдался рост заболеваемости БСК и ЗНО на 56,6 и 165,1% соответственно [12]. О росте заболеваемости ЗНО и БСК сообщалось в исследованиях, проводимых в ряде стран, таких как Великобритания [13], Россия [14–16], США [17–19], Канада [20], Франция [21], Южная Корея [22]. Кроме того, недавнее крупномасштабное когортное международное исследование показало повышенный риск развития ЗНО при длительном воздействии «малых» доз ИИ [23, 24].

В докладе Научного комитета Организации Объединённых Наций по действию атомной радиации от 2017 г. были рассмотрены опубликованные эпидемиологические исследования воздействия соединений урана на организм человека [25]. Согласно этому исследованию органами, наиболее подверженными химико-токсикологическому действию соединений урана, являются почки, тогда как кости, лёгкие, печень и мозг больше всего страдают от воздействия альфа-частиц [26].

В статье [12] нами представлен анализ социально-экономических потерь вследствие заболеваемости и инвалидизации населения, проживающего на территории ЗАТО Северск в зоне действия ОИАЭ. Показан

рост экономических потерь, обусловленных временной утратой трудоспособности и инвалидизацией вследствие ЗНО и БСК в популяции ЗАТО Северск в период 2000–2020 гг. (рис. 1).

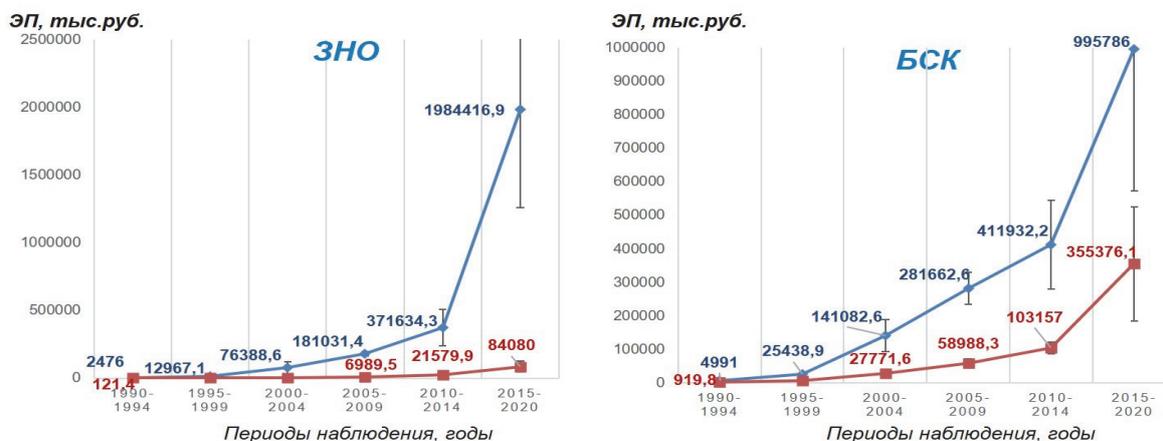


Рис. 1. Экономические потери в связи с инвалидизацией и заболеваемостью ЗНО и БСК населения ЗАТО Северск за период 1990–2020 гг. (тыс. руб.). Синим цветом показаны экономические потери в результате первичной инвалидности населения вследствие ЗНО и БСК, красным – экономические потери в связи с заболеваемостью ЗНО и БСК с временной утратой трудоспособности

Fig. 1. Economic losses due to disability and incidence of cancer and cardiovascular diseases in the population of the Seversk city in the period 1990–2020. (thousand roubles.). Blue line shows economic losses as a result of primary disability of the Seversk population due to cancer and cardiovascular diseases, red line shows economic losses due to morbidity with temporary disability of the Seversk population due to cancer and cardiovascular diseases

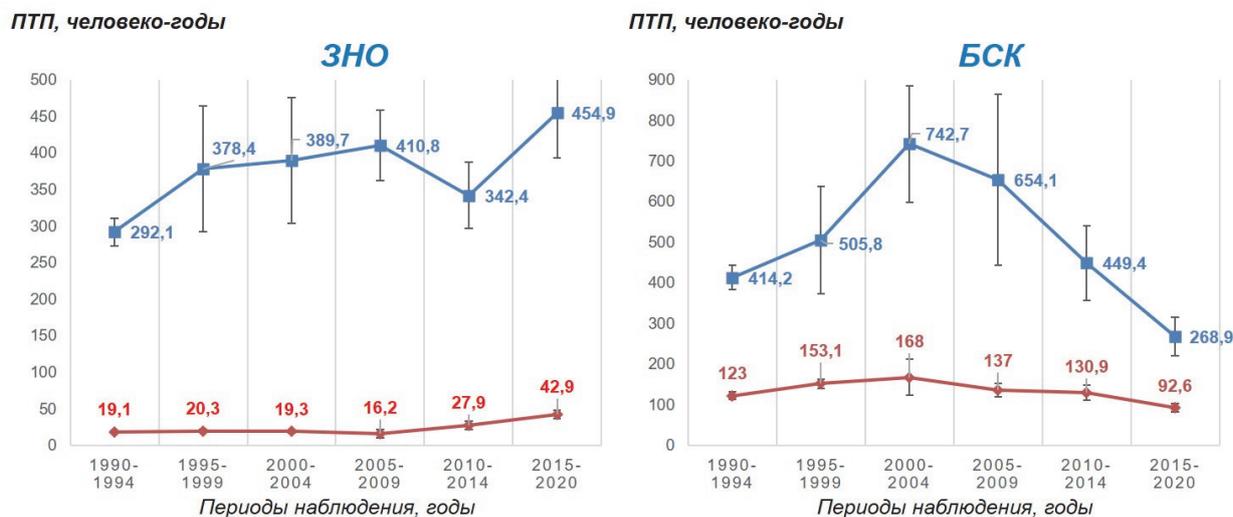


Рис. 2. Потери трудового потенциала в результате заболеваемости ЗНО и БСК населения ЗАТО Северск за период 1990–2020 гг. (человеко-годы наблюдения). Синим цветом показаны потери трудового потенциала в результате первичной инвалидности населения вследствие ЗНО и БСК, красным – потери трудового потенциала в связи с заболеваемостью ЗНО и БСК

Fig. 2. Loss of labor potential as a result of the incidence of cancer and cardiovascular diseases in the population of the Seversk city in the period 1990–2020. (person-years of observation). Blue line shows the loss of labor potential as a result of primary disability of the Seversk population due to cancer and cardiovascular diseases, red line – losses of labor potential due to the incidence of illness among the Seversk population due to cancer and cardiovascular diseases

В то же время потери трудового потенциала вследствие инвалидизации по причине ЗНО к 2020 г. снизились, тогда как потери трудового потенциала вследствие инвалидизации по причине БСК к 2020 г.

существенно не изменились. Потери трудового потенциала в результате заболеваний с временной утратой трудоспособности вследствие БСК снизились в течение изучаемого периода. В то же время потери

трудового потенциала в результате заболеваний с временной утратой трудоспособности вследствие ЗНО увеличились (см. рис. 2).

Определение исходного уровня здоровья населения для формирования системы профилактики радиогенных рисков

Канцерогенные эффекты «больших» и «средних» доз радиационного воздействия хорошо известны и изучались на различных популяциях [27]. За последние несколько десятилетий появились новые данные о связи радиационного воздействия с неонкологическими заболеваниями [28]. Сохраняется неопределённость в отношении медико-биологических последствий воздействия «малых» доз ИИ [29]. В период 1940–1950 гг. научные исследования показали, что не существует предела, ниже которого радиационное воздействие не вызывает биологического ущерба [30].

Снижение экономических потерь вследствие заболеваемости и инвалидизации населения, повышение качества жизни, сохранение и продление профессионального долголетия лиц, проживающих вблизи ОИАЭ, возможно при своевременной организации мониторинга состояния здоровья населения и разработке комплекса профилактических мер. Профилактика развития важнейших социально значимых неинфекционных заболеваний вследствие длительного действия «малых» доз ИИ требует постоянного контроля состояния здоровья населения. Организация мониторинга состояния здоровья населения, начиная с ранних этапов строительства ОИАЭ, позволит:

- отслеживать динамику изменения параметров здоровья;
- своевременно диагностировать важнейшие социально значимые заболевания;
- выявлять предикторы, свидетельствующие о повышенном риске развития заболевания;
- фиксировать воздействие факторов радиационного или химического загрязнения на организм человека, величину дозовой нагрузки при внешнем и внутреннем облучении;
- проводить масштабные проспективные когортные исследования для оценки влияния ОИАЭ на организм человека.

Организация подобных исследований невозможна без определения исходных параметров здоровья населения (нулевого уровня), проживавшего на территории до строительства ОИАЭ, а также вновь прибывающего во время его строительства и после ввода ОИАЭ в эксплуатацию. Эти данные позволяют сформировать контрольную группу (группу сравнения),

относительно которой будет производиться оценка всех последующих изменений параметров состояния общественного здоровья, определение корреляции между заболеваемостью населения и факторами воздействия на организм человека, создаваемыми ОИАЭ. Учитывая возможность влияния на здоровье источников техногенного ИИ, оценка исходного уровня состояния здоровья населения, проживающего вблизи ОИАЭ, должна быть завершена до его ввода в эксплуатацию [31].

Существенную сложность в эпидемиологическом анализе роста заболеваемости в зависимости от радиационного фона окружающей среды представляет дифференцирование причин заболеваемости, так как потенциальное воздействие ИИ не исключает действия других факторов, предрасполагающих к развитию заболеваний, включая генетическую предрасположенность, факторы окружающей среды (помимо ИИ), образ жизни и пр. Игнорирование этих факторов приводит к искажению результатов эпидемиологических исследований и формированию неверных выводов о влиянии ОИАЭ на организм человека. В связи с этим необходим ответственный подход к формированию базы данных, содержащих информацию об исходном уровне здоровья населения, проживающего вблизи ОИАЭ.

Когортные исследования в разных странах зачастую не учитывают дозовую нагрузку, которую получают жители, проживающие вблизи ОИАЭ [32]. В связи с этим необходимо организовать контроль внешнего и внутреннего облучения, исходно полученного лицами, включаемыми в когортное исследование, и дозовых нагрузок, получаемых в период проспективного наблюдения, а также периодический контроль радиационного фона в окружающей среде [33].

Данный подход позволяет реализовать создание медико-дозиметрических регистров, которые широко используются как в России, так и зарубежом.

Региональный медико-дозиметрический регистр (РМДР), сформированный на базе ФГБУН «Северский биофизический научный центр» ФМБА России (СБН Центр), представляет собой систему взаимосвязанных баз данных, включающих данные о населении ЗАТО Северск. Сбор информации ведётся с 1950 г. и продолжается по настоящее время. На данный момент в РМДР содержится информация о 138 496 жителях ЗАТО Северск [34]. Каждому регистранту РМДР присваивается уникальный персональный идентификационный номер. Анализ данных о регистрантах проводится в обезличенном виде. РМДР содержит информацию о впервые зарегистрированных заболеваниях, а также данные периодических регламентных медицинских исследований; информацию о

социально-бытовых факторах, включая информацию о вредных привычках (курение, злоупотребление алкоголем); данные о смертности, включая причины смерти и протоколы патологоанатомического исследования.

Для работников ОИАЭ дополнительно вносятся информация о профмаршруте, дозах внешнего и внутреннего облучения, полученного за время работы на предприятии. Так, до 2010 г. (вывод из эксплуатации

реакторов) только внешнему облучению ИИ подвергались 14 959 работников ОИАЭ, расположенного на территории Томской области, только внутреннему – 2 426 работников, 6 923 работника получили сочетанное (внешнее и внутреннее) облучение [9].

Демографическая характеристика взрослого населения ЗАТО Северск, данные о котором содержатся в РМДР, представлена в табл. 2 [35].

Таблица 2

Демографическая характеристика взрослого населения ЗАТО Северск за период 1970–2019 гг.

Категория населения	Интервал изучаемого периода, годы							
	1970–1979	1980–1989	1990–1994	1995–1999	2000–2004	2005–2009	2010–2014	2015–2019
Все население	87 121 ± 2 302,0	97 763,2 ± 1 310,1	109 230,0 ± 1 580,6	111 701,4 ± 344,2	110 816,4 ± 1 732,9	109 949,7 ± 3 500,7	115 511,1 ± 750,0	113 728,8 ± 861,5
Взрослые	57 019,3 ± 1 792,0	68 548,4 ± 965,9	78 609,4 ± 2 048,1	84 024,0 ± 1 667,0	88 255,6 ± 695,8	91 036,6 ± 3 313,3	95 679,0 ± 674,1	92 716,8 ± 909,1
Лица 60 лет и старше	4 140,1 ± 268,9	5 724,3 ± 254,9	11 402,4 ± 1 117,8	15 462,8 ± 1 592,5	19 223,0 ± 486,3	20 021,3 ± 1 236,4	21 335,7 ± 5 821,3	26 783,8 ± 1 207,7
Мужчины трудоспособного возраста	27 252,9 ± 775,9	30 946,1 ± 882,1	33 790,4 ± 661,9	35 095,2 ± 320,0	35 282,6 ± 208,0	35 919,0 ± 996,5	36 210,6 ± 512,1	33 599,9 ± 754,1
Женщины трудоспособного возраста	27 480,3 ± 551,9	29 670,0 ± 877,1	32 743,2 ± 224,3	33 029,4 ± 697,1	34 487,2 ± 557,2	33 709,9 ± 816,6	33 207,0 ± 1 006,2	29 699,6 ± 862,9

Сбор демографической и медицинской информации о населении ЗАТО Северск позволяет осуществлять ретроспективный и проспективный анализ заболеваемо-

сти в различные временные периоды. В табл. 3 представлены данные о первичной заболеваемости населения ЗАТО Северск за период 1990–2020 гг.

Таблица 3

Первичная заболеваемость взрослого населения ЗАТО Северск ЗНО, болезнями эндокринной системы и БСК за период 1990–2020 гг. (на 100 000 человек)

Класс болезней (код по МКБ–10)	Интервал изучаемого периода, годы					
	1990–1994	1995–1999	2000–2004	2005–2009	2010–2014	2015–2020
Все классы (A00–T98)	115 579,0 ± 6 584,7	118 971,8 ± 1 991,7	117 058,7 ± 5 868,9	144 798,3 ± 7 018,2	136 410,8 ± 6 727,5	126 414,7 ± 7 608,0
ЗНО (C00–C97)	258,0 ± 35,2	337,0 ± 17,6	385,4 ± 49,6	441,6 ± 24,4	507,5 ± 52,9	683,7 ± 63,3
Болезни эндокринной системы (E00–E90)	587,4 ± 272,9	544,4 ± 77,3	1 002,3 ± 162,5	1 253,0 ± 370,7	1 176,0 ± 127,2	1 845,5 ± 674,2
Сахарный диабет (E10–E14)	131,3 ± 31,3	160,0 ± 62,5	275,2 ± 68,7	279,9 ± 52,4	387,7 ± 22,5	392,3 ± 100,8
БСК (100–199)	1 567,6 ± 90,3	1 609,5 ± 118,9	1 619,3 ± 144,4	2 761,3 ± 1 113,7	3 153,5 ± 483,9	2 454,7 ± 504,2
Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением (110–115)	276,1 ± 152,9	307,0 ± 179,7	573,5 ± 113,5	602,3 ± 219,4	388,4 ± 113,8	341,4 ± 131,3

Как следует из табл. 3, на протяжении последних 30 лет наблюдается рост заболеваемости ЗНО, болезнями эндокринной системы, в частности сахарным диабетом. Максимальная заболеваемость БСК, в том числе заболеваниями, характеризующимися повышенным кровяным давлением, наблюдалась за период 2005–2014 гг. и к 2020 г. приобрела тенденцию к снижению. Последнее, вероятно, связано с комплексом мер, направленных на раннюю диагностику и профилактику заболеваний БСК в рамках федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями».

Очевидно, что постоянный мониторинг параметров здоровья населения позволяет не только вовремя выявить тенденции к росту заболеваемости по тем или иным классам болезней, но и проследить корреляцию с действием тех или иных техногенных факторов, представляющих потенциальную опасность для здоровья населения, и оценить эффективность профилактических мер, направленных на его сохранение и поддержание.

В 2021 г. в ЗАТО Северск в рамках реализации проектного направления «Прорыв» началось строительство опытно-демонстрационного энергоблока с

реакторной установкой на быстрых нейтронах БРЕСТ-ОД-300 (ОДЭК). Ввод ОДЭК в эксплуатацию запланирован на 2027 г. Новые энергоблоки позиционируются как безопасные, однако оценить их воздействие на здоровье населения и персонала будет возможно только при длительном наблюдении. База данных, включающая информацию о вновь нанятых сотрудниках ОДЭК и переведённых из других подразделений ОИАЭ, расположенного в Томской области, в настоящее время насчитывает 560 человек. Собранные к настоящему времени данные о жителях ЗАТО Северск, включая демографические и медицинские параметры, послужат контрольной точкой для оценки возможных изменений показателей здоровья населения после ввода ОДЭК в эксплуатацию, а также для разработки мер профилактики заболеваемости и оценки их эффективности.

Выводы

Проблема влияния ОИАЭ на общественное здоровье населения широко изучается как отечественными, так и зарубежными исследователями. В основном вопрос рассматривается в рамках значимости воздействия различных факторов ОИАЭ, прежде всего радиационного, на возникновение важнейших социально значимых неинфекционных заболеваний (БСК,

ЗНО, эндокринных заболеваний и др.). В ряде исследований установлен вклад различных факторов риска (образ жизни, состояние окружающей среды, генетический фактор и уровень развития здравоохранения) в смертность населения от БСК и внешних причин (несчастные случаи и т.п.). Среди неблагоприятных факторов для населения, проживающего вблизи ОИАЭ, особое место занимает ИИ.

В настоящее время наблюдается рост строительства новых атомных реакторов как в России, так и за рубежом, в том числе малых энергетических установок. Для организации эпидемиологического контроля необходимо формирование тематических медико-дозиметрических регистров, содержащих сведения о показателях состояния здоровья населения, проживающего вблизи ОИАЭ, до момента его ввода в эксплуатацию, т.е. показатели исходного (нулевого) уровня состояния здоровья. Данный подход следует учитывать при проектировании, строительстве и вводе в эксплуатацию любых ОИАЭ, включая малые энергетические установки, строительство которых в России развивается особенно интенсивно. Данный подход позволит производить оценку изменений параметров состояния общественного здоровья населения в зависимости от действия факторов окружающей среды и своевременно корректировать меры, принимаемые для охраны здоровья лиц, подверженных действию ИИ.

Список источников

1. Attribution of radiation health effects and inference of radiation risks considerations for application of the IAEA safety standards. Safety Reports Series No. 122. Vienna : International Atomic Energy Agency, 2023. 60 p.
2. UNSCEAR. Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. Volume IV: Scientific Annex D. UNSCEAR 2020/2021 Report. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. United Nations sales publication E.21.IX.4. United Nations. New York, 2021.
3. Nuclear Power in the World Today. URL: <https://world-nuclear.org/information-library/current-and-future-generation/nuclear-power-in-the-world-today>.
4. Постановление Правительства РФ от 02 июня 2014 г. № 506-12 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие атомного энергопромышленного комплекса»» (с изменениями и дополнениями).
5. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 09 июня 2017 г. № 1209-р.
6. Кочетков О.А., Панфилов А.П., Усольцев В.Ю., Ключков В.Н., Шинкарев С.М., Симаков А.В., Цовьянов А.Г. Радиационная гигиена и безопасность атомной отрасли // Гигиена и санитария. 2017. Т. 96, № 9. С. 868–874. doi: 10.18821/0016-9900-2017-96-9-868-874
7. Родионов Д.Г., Алексеев В.А., Терентьева Д.А., Конников Е.А. Механизмы воздействия атомной электростанции на окружающую среду с учётом фактора времени // Экономические науки. 2022. Т. 210, № 5. С. 173–182. doi: 10.14451/1.210.173
8. Mavragani I.V., Laskaratou D.A., Frey B., Candéias S.M., Gaipf U.S., Lumniczky K., Georgakilas A.G. Key mechanisms involved in ionizing radiation-induced systemic effects. A current review // Toxicology Research. 2015. Vol. 5(1). P. 12–33. doi: 10.1039/c5tx00222b
9. Тахауов Р.М., Калинин Д.Е., Блинов А.П., Горина Г.В., Литвинова О.В., Мильто И.В. Дозиметрическая характеристика коргорты персонала Сибирского химического комбината в период 1950–2010 гг. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68, № 2. С. 85–91. doi: 10.33266/1024-6177-2023-68-2-85-91
10. Калинин Д.Е. Онкологическая смертность населения промышленного города как медико-социальная проблема // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2015. Т. 30, № 3. С. 73–77. doi: 10.29001/2073-8552-2015-30-3-73-77
11. Калинин Д.Е., Тахауов Р.М., Карпов А.Б., Самойлова Ю.А., Плаксин М.Б., Семенова Ю.В., Тахауов А.Р., Кириакиди Е.Н., Тахауова Л.Р. Факторы влияния на состояние здоровья взрослого населения, проживающего в зоне действия предприятия атомной индустрии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020. Т. 65, № 4. С. 5–11. doi: 10.12737/1024-6177-2020-65-4-5-11
12. Калинин Д.Е., Самойлова Ю.А., Тахауов А.Р., Мильто И.В., Тахауов Р.М. Социально-экономические потери среди населения промышленного города вследствие болезней системы кровообращения и злокачественных новообразований // Социальные аспекты здоровья населения. 2023. Т. 69, № 6. С. 4. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1545/27/lang.ru/>. doi: 10.21045/2071-5021-2023-69-6-4

13. Muirhead C.R., O'Hagan J.A., Haylock R.G., Phillipson M.A., Willcock T., Berridge G.L., Zhang W. Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the national registry for radiation workers // *British Journal of Cancer*. 2009. Vol. 100. P. 206–212. doi: 10.1038/sj.bjc.6604825
14. Gilbert E.S., Koshurnikova N.A., Sokolnikov M.E., Shilnikova N.S., Preston D.L., Ron E., Okatenko P.V., Khokhryakov V.F., Vassilenko E.K., Miller S., Eckerman K., Romanov S.A. Lung cancer in Mayak workers // *Radiation Research*. 2004. Vol. 162. P. 505–516. doi: 10.1667/RR3259
15. Hunter N., Kuznetsova I.S., Labutina E.V., Harrison J.D. Solid cancer incidence other than lung, liver and bone in Mayak workers: 1948–2004 // *British Journal of Cancer*. 2013. Vol. 109. P. 1989–1996. doi: 10.1038/bjc.2013.543
16. Shilnikova N.S., Preston D.L., Ron E., Gilbert E.S., Vassilenko E.K., Romanov S.A., Kuznetsova I.S., Sokolnikov M.E., Okatenko P.V., Kreslov V.V., Koshurnikova N.A. Cancer mortality risk among workers at the Mayak nuclear complex // *Radiation Research*. 2003. Vol. 159. P. 787–798. doi: 10.1667/0033-7587(2003)159[0787:CMRAWA]2.0.CO;2
17. Rajaraman P., Doody M.M., Yu C.L., Preston D.L., Miller J.S., Sigurdson A.J., Freedman D.M., Alexander B.H., Little M.P., Miller D.L., Linet M.S. Incidence and mortality risks for circulatory diseases in US radiologic technologists who worked with fluoroscopically guided interventional procedures, 1994–2008 // *Occupational and Environmental Medicine*. 2016. Vol. 73. P. 21–27. doi: 10.1136/oemed-2015-102888
18. Schubauer-Berigan M.K., Daniels R.D., Bertke S.J., Tseng C.Y., Richardson D.B. Cancer Mortality through 2005 among a pooled cohort of U.S. nuclear workers exposed to external ionizing radiation // *Radiation Research*. 2015. Vol. 183. P. 620–631. doi: 10.1667/RR13988.1
19. Matanoski G.M., Tonascia J.A., Correa-Villaseñor A., Yates K.C., Fink N., Elliott E., Sanders B., Lantry D. Cancer risks and low-level radiation in the U.S. shipyard workers // *Journal of Radiation Research*. 2008. Vol. 9. P. 83–91. doi: 10.1269/jrr.06082
20. Zablotska L.B., Lane R.S., Thompson P.A. A reanalysis of cancer mortality in Canadian nuclear workers (1956–1994) based on revised exposure and cohort data // *British Journal of Cancer*. 2014. Vol. 110. P. 214–223. doi: 10.1038/bjc.2013.592
21. Metz-Flamant C., Laurent O., Samson E., Caër-Lorho S., Acker A., Hubert D., Richardson D.B., Laurier D. Mortality associated with chronic external radiation exposure in the French combined cohort of nuclear workers // *Occupational and Environmental Medicine*. 2013. Vol. 70. P. 630–638. doi: 10.1136/oemed-2012-101149
22. Seo S., Lim W.Y., Lee D.N., Kim J.U., Cha E.S., Bang Y.J., Lee W.J., Park S., Jin Y.W. Assessing the health effects associated with occupational radiation exposure in Korean radiation workers: protocol for a prospective cohort study // *BMJ Open*. 2018. Vol. 8(3). Art. no. e017359. P. 1–7. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017359
23. Richardson D.B., Cardis E., Daniels R.D., Gillies M., O'Hagan J.A., Hamra G.B., Haylock R., Laurier D., Leuraud K., Moissonnier M., Schubauer-Berigan M.K., Thierry-Chef I., Kesminiene A. Risk of cancer from occupational exposure to ionising radiation: retrospective cohort study of workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS) // *BMJ*. 2015. Vol. 351. Art. no. h5359. P. 1–8. doi: 10.1136/bmj.h5359
24. Leuraud K., Richardson D.B., Cardis E., Daniels R.D., Gillies M., O'Hagan J.A., Hamra G.B., Haylock R., Laurier D., Moissonnier M., Schubauer-Berigan M.K., Thierry-Chef I., Kesminiene A. Ionising radiation and risk of death from leukaemia and lymphoma in radiation-monitored workers (INWORKS): an international cohort study // *Lancet Haematology*. 2015. Vol. 2. P. e276–e281. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00094-0
25. Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation: UNSCEAR 2016 Report to the General Assembly. Annex D. Biological effects of selected internal emitters – uranium. New York, 2017. P. 361–502.
26. Karpov A.B., Takhaouov R.M., Zerenkov A.G., Semenova Y.V., Bogdanov I.M., Kazantseva S.B., Blinov A.P., Kalinkin D.E., Gorina G.V., Litvinova O.V., Ermolaev Y.D., Mironova E.B., Plaksin M.B., Takhaouov A.R., Zablotska L.B. Descriptive characteristics of occupational exposures and medical follow-up in the cohort of workers of the Siberian Group of Chemical Enterprises in Seversk, Russia // *International Journal of Radiation Biology*. 2021. Vol. 97(6). pp. 848–860. doi: 10.1080/09553002.2021.191778
27. Effects of Ionizing Radiation: UNSCEAR 2006 Report to the General Assembly. Volume I. Annex A. Epidemiological studies of radiation and cancer. New York, 2008. P. 13–322.
28. Effects of Ionizing Radiation: UNSCEAR 2006 Report to the General Assembly. Volume I. Annex B. Epidemiological evaluation of cardiovascular disease and other non-cancer diseases following radiation exposure. New York, 2008. P. 323–383.
29. Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation 2010. Scientific report: summary of low-dose radiation effects on health. New York, 2011. P. 4–14.
30. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII, Phase I, Letter Report. National Research Council Board on Radiation Effects Research. Washington, DC : National Academies Press, 1998. doi: 10.17226/9526
31. Аклеев А.В., Кошурникова Н.А., Киселев М.Ф., Азизова Т.В., Буртовая Е.Ю., Гриценко В.П., Дегтева М.О., Димов Г.П., Крестинина Л.Ю., Куропатенко Э.С., Мокров Ю.Г., Пряхин Е.А., Романов С.А., Старцев Н.В., Трапезников А.В., Шандала Н.К. Концепция проспективного мониторинга состояния здоровья персонала АЭС и населения, проживающего вблизи АЭС // *Медицина экстремальных ситуаций*. 2011. № 1. С. 5–21.
32. Wu W.T., Pan C.Y., Chang S.L., Chen Y.H., Tung C.J., Lin P. Study Protocol for Radiation Exposure and Cancer Risk Assessment: The Taiwan Nuclear Power Plants and Epidemiology Cohort Study (TNPECS) // *Journal of Epidemiology*. 2023. Vol. 33(1). P. 52–61. doi: 10.2188/jea.JE20210020
33. Ren H., Yu S.F., Wang Z.Y., Zheng T.T., Zou H., Lou X.M., Wang P., Zhou L., Zhang D.X., Zhang M.B., Guo J.D., Lai Z.J., Zhao Y.X., Xuan Z.Q., Cao Y.Y. Assessment of radiation exposure and public health before and after the operation of Sanmen nuclear power plant // *Frontiers in Public Health*. 2023. Vol. 11. P. 1131739. doi: 10.3389/fpubh.2023.1131739
34. Тахауов Р.М., Карпов А.Б., Высоцкий О.А., Вострова Ж.О., Долгополов Ю.В., Андреев Г.С., Дубин В.В., Фрейдин М.Б., Васильева Е.О., Семенова Ю.В., Воронова И.А., Литвиненко Т.М., Дворниченко М.В., Гришаев Л.В., Беляева Т.С. Региональный медико-дозиметрический регистр – основа оценки эффектов длительного воздействия ионизирующего излучения в малых дозах на персонал основных производств Сибирского химического комбината // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2008. Т. 48, № 3. С. 318–325.

35. Калинин Д.Е., Тахауов А.Р., Тахауова Л.Р., Мильто И.В., Тахауов Р.М. Методическое сопровождение работ по выводу из эксплуатации объектов атомной отрасли // Медицина экстремальных ситуаций. 2022. № 4. С. 83–89. doi: 10.47183/mes.2022.044

References

1. Attribution of radiation health effects and inference of radiation risks considerations for application of the IAEA safety standards (2023) *Safety Reports Series*. VIENNA.: International Atomic Energy Agency. 122. 60 p.
2. UNSCEAR. Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. Volume IV: Scientific Annex D. UNSCEAR 2020/2021 Report. United Nation Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. United Nations sales publication E.21.IX.4. United Nations, New York, 2021.
3. Nuclear Power in the World Today. URL: <https://world-nuclear.org/information-library/current-and-future-generation/nuclear-power-in-the-world-today>.
4. Postanovleniye Pravitel'stva RF ot 2 iyunya 2014 g. N 506-12 "Ob utverzhdenii gosudarstvennoy programmy Rossiyskoy Federatsii "Razvitiye atomnogo energopromyshlennogo kompleksa" (s izmeneniyami i dopolneniyami). [Decree of the Government of the Russian Federation of June 2, 2014 N 506-12 "On approval of the state program of the Russian Federation "Development of the nuclear energy-industrial complex" (with amendments and additions)].
5. Rasporyazheniye Pravitel'stva Rossiyskoy Federatsii ot 9 iyunya 2017 g. N 1209-r. [Order of the Government of the Russian Federation of June 9, 2017 No. 1209-r].
6. Kochetkov, O.A., Panfilov, A.P., Usoltsev, V.Yu., Klochkov, V.N., Shinkarev, S.M., Simakov, A.V. & Tsov'yanov, A.G. (2017) Radiatsionnaya gigiena i bezopasnost' atomnoy otrasli. *Gigiena i sanitariya*. 96(9). pp. 868–874. doi: 10.18821/0016-9900-2017-96-9-868-874
7. Rodionov, D.G., Alekseyev, V.A., Terent'yeva, D.A. & Konnikov, Ye.A. (2022) Mekhanizmy vozdeystviya atomnoy elektrostantsii na okruzhayushchuyu sredu s uchotom faktora vremeni [Mechanisms of the impact of a nuclear power plant on the environment, taking into account the time factor]. *Ekonomicheskkiye nauki*. 5 (210). pp. 173–182. doi: 10.14451/1.210.173
8. Mavragani, I.V., Laskaratou, D.A., Frey, B., Candéias, S.M., Gaipi, U.S., Lumniczky, K. & Georgakilas, A.G. (2015) Key mechanisms involved in ionizing radiation-induced systemic effects. A current review. *Toxicology Research*. 5 (1). pp. 12–33. doi: 10.1039/c5tx00222b
9. Takhaouov, R.M., Kalinkin, D.Ye., Blinov, A.P., Gorina, G.V., Litvinova, O.V. & Mil'to, I.V. (2023) Dozimetricheskaya kharakteristika gogorty personala Sibirskogo khimicheskogo kombinata v period 1950-2010 gg. [Dosimetric Characteristics of the Cohort of the Siberian Chemical Plant Personnel in the Period 1950-2010]. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'*. 68(2). pp. 85–91. doi: 10.33266/1024-6177-2023-68-2-85-91
10. Kalinkin, D.Ye. (2015) Onkologicheskaya smertnost' naseleniya promyshlennogo goroda kak mediko-sotsial'naya problema [Cancer mortality in the population of industrial city as a medical and social problem]. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 30 (3). pp. 73–77. doi: 10.29001/2073-8552-2015-30-3-73-77
11. Kalinkin, D.Ye., Takhaouov, R.M., Karpov, A.B., Samoylova, Yu.A., Plaksin, M.B., Semenova, Yu.V., Takhaouov, A.R., Kiriakidi, Ye.N. & Takhaouova, L.R. (2020) Faktory vliyaniya na sostoyaniye zdorov'ya vzroslogo naseleniya, prozhivayushchego v zone deystviya predpriyatiya atomnoy industrii [Factors Influencing the Health Condition of the Adult Population Residing in the Activity Area of Atomic Industry Enterprise]. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 65 (4). pp. 5–11. doi: 10.12737/1024-6177-2020-65-4-5-11
12. Kalinkin, D.Ye., Samoylova, Yu.A., Takhaouov, A.R., Mil'to, I.V. & Takhaouov, R.M. (2023) Sotsial'no-ekonomicheskkiye poteri sredi naseleniya promyshlennogo goroda vsledstviye bolezney sistemy krovoobrashcheniya i zlokachestvennykh novoobrazovaniy [Socio-economic cost of diseases of the circulatory system and malignant neoplasms among population of an industrial city]. *Sotsial'nyye aspekty zdorov'ya naseleniya* [setevoye izdaniye]. 69 (6). P. 4. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1545/27/lang,ru/>. doi: 10.21045/2071-5021-2023-69-6-4
13. Muirhead, C.R., O'Hagan, J.A., Haylock, R.G., Phillipson, M.A., Willcock, T., Berridge, G.L. & Zhang, W. (2009) Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the national registry for radiation workers. *British Journal of Cancer*. 100. pp. 206–212. doi: 10.1038/sj.bjc.6604825
14. Gilbert, E.S., Koshurnikova, N.A., Sokolnikov, M.E., Shilnikova, N.S., Preston, D.L., Ron, E., Okatenko, P.V., Khokhryakov, V.F., Vasilenko, E.K., Miller, S., Eckerman, K. & Romanov, S.A. (2004) Lung cancer in Mayak workers. *Radiation research*. 162. pp. 505–516. doi: 10.1667/RR3259
15. Hunter, N., Kuznetsova, I.S., Labutina, E.V. & Harrison, J.D. (2013) Solid cancer incidence other than lung, liver and bone in Mayak workers: 1948–2004. *British Journal of Cancer*. 109. pp. 1989–1996. doi: 10.1038/bjc.2013.543
16. Shilnikova, N.S., Preston, D.L., Ron, E., Gilbert, E.S., Vassilenko, E.K., Romanov, S.A., Kuznetsova, I.S., Sokolnikov, M.E., Okatenko, P.V., Kreslov, V.V. & Koshurnikova, N.A. (2003) Cancer mortality risk among workers at the Mayak nuclear complex. *Radiation research*. 159. pp. 787–798. doi: 10.1667/0033-7587(2003)159[0787:CMRAWA]2.0.CO;2
17. Rajaraman, P., Doody, M.M., Yu, C.L., Preston, D.L., Miller, J.S., Sigurdson, A.J., Freedman, D.M., Alexander, B.H., Little, M.P., Miller, D.L. & Linet, M.S. (2016) Incidence and mortality risks for circulatory diseases in US radiologic technologists who worked with fluoroscopically guided interventional procedures, 1994–2008. *Occupational and Environmental Medicine*. 73. pp. 21–27. doi: 10.1136/oemed-2015-102888
18. Schubauer-Berigan, M.K., Daniels, R.D., Bertke, S.J., Tseng, C.Y. & Richardson, D.B. (2015) Cancer Mortality through 2005 among a pooled cohort of U.S. nuclear workers exposed to external ionizing radiation. *Radiation research*. 183. pp. 620–631. doi: 10.1667/RR13988.1
19. Matanoski, G.M., Tonascia, J.A., Correa-Villaseñor, A., Yates, K.C., Fink, N., Elliott, E., Sanders, B. & Lantry, D. (2008) Cancer risks and low-level radiation in U.S. shipyard workers. *Journal of Radiation Research*. 9. pp. 83–91. doi: 10.1269/jrr.06082
20. Zablotska, L.B., Lane, R.S. & Thompson, P.A. (2014) A reanalysis of cancer mortality in Canadian nuclear workers (1956–1994) based on revised exposure and cohort data. *British Journal of Cancer*. 110. pp. 214–223. doi: 10.1038/bjc.2013.592

21. Metz-Flamant, C., Laurent O., Samson, E., Caër-Lorho, S., Acker, A., Hubert, D., Richardson, D.B. & Laurier, D. (2013) Mortality associated with chronic external radiation exposure in the French combined cohort of nuclear workers. *Occupational and Environmental Medicine*. 70. pp. 630–638. doi: 10.1136/oemed-2012-101149
22. Seo, S., Lim, W.Y., Lee, D.N., Kim, J.U., Cha, E.S., Bang, Y.J., Lee, W.J., Park, S. & Jin, Y.W. (2018) Assessing the health effects associated with occupational radiation exposure in Korean radiation workers: protocol for a prospective cohort study. *BMJ Open*. 8(3). Art. no. e017359. pp. 1–7. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017359
23. Richardson, D.B., Cardis, E., Daniels, R.D., Gillies, M., O'Hagan, J.A., Hamra, G.B., Haylock, R., Laurier, D., Leuraud, K., Moissonnier, M., Schubauer-Berigan, M.K., Thierry-Chef, I. & Kesminiene, A. (2015) Risk of cancer from occupational exposure to ionising radiation: retrospective cohort study of workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS). *BMJ*. 351. Art. no. h5359. pp. 1–8. doi: 10.1136/bmj.h5359
24. Leuraud, K., Richardson, D.B., Cardis, E., Daniels, R.D., Gillies, M., O'Hagan, J.A., Hamra, G.B., Haylock, R., Laurier, D., Moissonnier, M., Schubauer-Berigan, M.K., Thierry-Chef, I. & Kesminiene, A. (2015) Ionising radiation and risk of death from leukaemia and lymphoma in radiation-monitored workers (INWORKS): an international cohort study. *Lancet Haematology*. 2. pp. e276–e281. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00094-0
25. Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation: UNSCEAR 2016 Report to the General Assembly. Annex D. Biological effects of selected internal emitters – uranium. New York, 2017. pp. 361–502.
26. Karpov, A.B., Takhauov, R.M., Zerenkov, A.G., Semenova, Yu.V., Bogdanov, I.M., Kazantseva, S.B., Blinov, A.P., Kalinkin, D.E., Gorina, G.V., Litvinova, O.V., Ermolaev, Yu.D., Mironova, E.B., Plaksin, M.B., Takhauov, A.R. & Zablotska, L.B. (2021) Descriptive characteristics of occupational exposures and medical follow-up in the cohort of workers of the Siberian Group of Chemical Enterprises in Seversk, Russia. *International Journal of Radiation Biology*. 97(6). pp. 848–860. doi: 10.1080/09553002.2021.191778
27. Effects of Ionizing Radiation: UNSCEAR 2006 Report to the General Assembly. Volume I. Annex A. Epidemiological studies of radiation and cancer. New York, 2008. pp. 13–322.
28. Effects of Ionizing Radiation: UNSCEAR 2006 Report to the General Assembly. Volume I. Annex B. Epidemiological evaluation of cardiovascular disease and other non-cancer diseases following radiation exposure. New York, 2008. pp. 323–383.
29. Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation 2010. Scientific report: summary of low-dose radiation effects on health. New York, 2011. pp. 4–14.
30. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII, Phase I, Letter Report. National Research Council Board on Radiation Effects Research. Washington DC: National Academies Press, 1998. doi: 10.17226/9526
31. Akleyev, A.V., Koshurnikova, N.A., Kiselev, M.F., Azizova, T.V., Burtovaya, Ye.Yu., Gritsenko, V.P., Degteva, M.O., Dimov, G.P., Krestinina, L.Yu., Kuropatenko, E.S., Mokrov, Yu.G., Pryakhin, Ye.A., Romanov, S.A., Startsev, N.V., Trapeznikov, A.V. & Shandala, N.K. (2011) Kontsepsiya prospektivnogo monitoringa sostoyaniya zdorov'ya personala AES i naseleniya, prozhivayushchego vblizi AES [The concept of prospective monitoring of the health status of nuclear power plant personnel and the population living near nuclear power plants]. *Meditsina ekstremal'nykh situatsiy*. 1. pp. 5–21.
32. Wu, W.T., Pan, C.Y., Chang, S.L., Chen, Y.H., Tung, C.J. & Lin, P. (2023) Study Protocol for Radiation Exposure and Cancer Risk Assessment: The Taiwan Nuclear Power Plants and Epidemiology Cohort Study (TNPECS). *Journal of Epidemiology*. 33(1). pp. 52–61. doi: 10.2188/jea.JE20210020
33. Ren, H., Yu, S.F., Wang, Z.Y., Zheng, T.T., Zou, H., Lou, X.M., Wang, P., Zhou, L., Zhang, D.X., Zhang, M.B., Guo, J.D., Lai, Z.J., Zhao, Y.X., Xuan, Z.Q. & Cao, Y.Y. (2023) Assessment of radiation exposure and public health before and after the operation of Sammen nuclear power plant. *Frontiers in Public Health*. 11. pp. 1131739. doi: 10.3389/fpubh.2023.1131739
34. Takhauov, R.M., Karpov, A.B., Vysotskiy, O.A., Vostrova, Zh.O., Dolgopopolov, Yu.V., Andreev, G.S., Dubin, V.V., Freidin, M.B., Vasil'eva, E.O., Semenova, Yu.V., Voronova, I.A., Litvinenko, T.M., Dvornichenko, M.V., Grishaev, L.V. & Beliaeva, T.S. (2008) Regional'nyy mediko-dozimetricheskiy registr osnova otsenki effektov dlitel'nogo vozdeystviya ioniziruyushchego izlucheniya v malykh dozakh na personal osnovnykh proizvodstv sibirskogo khimicheskogo kombinata [Regional medico-dosimetric register (RMDR) is a model for evaluation of long-term low dose ionizing radiation effects on Siberian group of chemical enterprises main production personnel]. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya*. 48 (3). pp. 318–325.
35. Kalinkin, D.Ye., Takhauov, A.R., Takhauova, L.R., Mil'to, I.V. & Takhauov, R.M. (2022) Metodicheskoye soprovozhdeniye rabot po vyvodu iz ekspluatatsii ob'yektov atomnoy otrasli [Methodological support of activities on decommissioning the nuclear facilities]. *Meditsina ekstremal'nykh situatsiy*. 4 (24). pp. 83–89. doi: 10.47183/ mes.2022.044

Информация об авторах:

Тахауов Равиль Манихович – доктор медицинских наук, профессор, директор Северского биофизического научного центра (Северск, Россия), профессор кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья Сибирского государственного медицинского университета (Томск, Россия). E-mail: mail@sbrc.seversk.ru; ORCID: 0000-0002-1994-957X

Калинкин Дмитрий Евгеньевич – доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник Северского биофизического научного центра (Северск, Россия), профессор кафедры общей и детской урологии-андрологии Сибирского государственного медицинского университета (Томск, Россия). E-mail: kalinkin750@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6948-6075

Смаглий Людмила Вячеславовна – кандидат медицинских наук, доцент, руководитель отдела эпидемиологии радиогенной патологии Северского биофизического научного центра (Северск, Россия), доцент кафедры биофизики и функциональной диагностики Сибирского государственного медицинского университета (Томск, Россия), старший научный сотрудник Томского государственного университета (Томск, Россия). E-mail: lud.smagly@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5263-027X

Мильто Иван Васильевич – доктор биологических наук, доцент, заместитель директора по научной работе Северского биофизического научного центра (Северск, Россия), заведующий кафедрой морфологии и общей патологии Сибирского государственного медицинского университета (Томск, Россия). E-mail: milto_bio@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9764-4392

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors:

Takhauov Ravi M., Dr. Sc. (Medicine), professor, director, Seversk biophysical research center (Seversk, Russian Federation); professor, department of healthcare organization and public health, Siberian State Medical University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: mail@sbrc.seversk.ru; ORCID: 0000-0002-1994-957X

Kalinkin Dmitry E., Dr. Sc. (Medicine), associate professor, leading researcher, Seversk biophysical research center (Seversk, Russian Federation); professor, department of general and pediatric urology-andrology, Siberian State Medical University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: kalinkin750@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6948-6075

Smagly Lyudmila V., Cand. Sc. (Medicine), associate professor, head, department of radiogenic pathology epidemiology, Seversk biophysical research center (Seversk, Russian Federation); associate professor, department of biophysics and functional diagnostics, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia), senior researcher, Tomsk State University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: lud.smagly@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5263-027X

Milto Ivan V., Dr. Sc. (Biology), associate professor, deputy director for research, Seversk Biophysical Research Center (Seversk, Russian Federation); head, department of morphology and general pathology, Siberian State Medical University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: milto_bio@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9764-4392

The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 12.11.2024; одобрена после рецензирования 25.11.2024; принята к публикации 06.12.2024

The article was submitted 12.11.2024; approved after reviewing 25.11.2024; accepted for publication 06.12.2024

Научная статья
УДК 504.75
doi: 10.17223/29491665/7/4

Масс-спектрометрический анализ морской воды при сварочных процессах

Константин Юрьевич Кириченко¹, Евгений Васильевич Еловский²,
Владислава Николаевна Волкова³, Сергей Георгиевич Паршин⁴, Юлия Сергеевна Паршина⁵,
Антон Васильевич Погодаев⁶, Юрий Евгеньевич Калинин⁷, Александр Валентинович Гридасов⁸,
Кирилл Сергеевич Голохваст⁹

^{1,7,9} Сибирский федеральный научный центр агробиотехнологий РАН, Краснообск, Россия

^{2,6,8} Дальневосточный геологический институт ДВО РАН, Владивосток, Россия

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет», Политехнический институт, Владивосток, Россия

⁴ Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

¹ kirichenko@sfscs.ru

² matri@list.ru

³ vladavibi@bk.ru

⁴ parshin@spbstu.ru

⁵ st068842@student.spbu.ru

⁶ pogodaev.av@dvfu.ru

⁷ kalininye@sfscs.ru

⁸ gridasov.av@dvfu.ru

⁹ droopy@mail.ru

Аннотация. Объемы работ с применением технологического процесса подводной сварки ежегодно растут в связи с активным освоением месторождений углеводородов континентального шельфа. В результате растет и уровень загрязнённости водной среды нано- и микрочастицами подводной сварки. Данная работа посвящена исследованию химического состава растворов, полученных при производстве работ по подводной сварке.

Ключевые слова: подводная сварка, нано- и микрочастицы, химический состав

Для цитирования: Кириченко К.Ю., Еловский Е.В., Волкова В.Н., Паршин С.Г., Паршина Ю.С., Погодаев А.В., Калинин Ю.Е., Гридасов А.В., Голохваст К.С. Масс-спектрометрический анализ морской воды при сварочных процессах // Технологии безопасности жизнедеятельности. 2024. № 7. С. 33–39. doi: 10.17223/29491665/7/4

Original article
doi: 10.17223/29491665/7/4

Mass spectrometric analysis of seawater in welding processes

Konstantin Yu. Kirichenko¹, Evgeny V. Elovsky², Vladislava N. Volkova³, Sergey G. Parshin⁴,
Julia S. Parshina⁵, Anton V. Pogodaev⁶, Yury E. Kalinin⁷, Alexander V. Gridasov⁸, Kirill S. Golokhvast⁹

^{1,7,9} Siberian Federal Scientific Centre of Agro-BioTechnologies of the Russian Academy of Sciences,
Krasnoobsk, Russian Federation

^{2,6,8} Russian academy of sciences. Far eastern branch. Far East Geological Institute, Vladivostok, Russian Federation

³ Far Eastern Federal University, Polytechnic Institute, Vladivostok, Russian Federation

⁴ Peter the Great St.Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russian Federation

⁵ St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

¹ kirichenko@sfscs.ru

² matri@list.ru

³ vladavibi@bk.ru

⁴ parshin@spbstu.ru

⁵ st068842@student.spbu.ru

⁶ pogodaev.av@dvfu.ru

⁷ kalininye@sfscs.ru

⁸ gridasov.av@dvfu.ru

⁹ droopy@mail.ru

Abstract. The volume of work using the underwater welding process is growing annually due to the active development of hydrocarbon deposits on the continental shelf. As a result, the level of contamination of the aquatic environment with nano- and microparticles of underwater welding is also increasing. This work is devoted to the study of the chemical composition of solutions obtained during the production of underwater welding.

Key words: underwater welding, nano- and microparticles, chemical composition

For citation: Kirichenko, K.Yu., Elovsky, E.V., Volkova, V.N., Parshin, S.G., Parshina, J.S., Pogodaev, A.V., Kalinin, Y.E., Gridasov, A.V. & Golokhvast, K.S. (2024) Mass spectrometric analysis of seawater in welding processes. *Tekhnologii bezopasnosti zhiznedeyatel'nosti – Life Safety / Security Technologies*. 7. pp. 33–39. (In Russian). doi: 10.17223/29491665/7/4

Введение

Развитие науки и техники в последние десятилетия активно способствует освоению месторождений, в том числе и залегающих на дне мирового океана. На первом этапе была развернута добыча нефти и газа из месторождений, расположенных на незначительных глубинах (континентальные шельфы). Но в настоящее время ведется разработка морских месторождений, расположенных на глубине более четырех километров. В этих целях создаются мощнейшие техногенные инфраструктуры, расположенные в прибрежных территориях и на дне мирового океана. Объемы работ с применением технологического процесса подводной сварки ежегодно растут [1]. Как следствие, растет и уровень загрязненности водной среды нано- и микрочастицами, образующимися в процессе подводной сварки [2–4].

Изучение техногенных нано- и микрочастиц, образующихся при мокрой сварке, сегодня носит несистемный характер, а их биологическое влияние на организмы морской биоты изучено крайне недостаточно [5]. Это обуславливает высокую актуальность данной экологической проблемы [6, 7]. Для ее решения прежде всего необходимо понять биологический эффект влияния данных загрязнителей на морскую экосистему. Как известно, морфометрические свойства техногенных частиц, такие как размер, форма, масса, химический состав, поверхностный заряд, способность агрегирования и формирования агломераций и т.д., могут определять их биологическую активность [8].

Данная работа посвящена исследованию химического состава растворов, полученных при производстве подводных сварочных работ.

Материалы и методы

Для измерения количественного состава частиц применялся метод лазерной дифракции, который использовался для определения размера частиц и изучения динамики изменения их размера с течением времени. Анализ проводился методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой на спектрометре Agilent 7700x (Agilent Techn., США).

Для измерения растворенного кислорода и ЭДС использовался амперометрический метод. Определе-

ние массовой концентрации растворенного кислорода проводилось в диапазоне от 1 до 15 мг/дм³ в 3 повторениях. Пределы допускаемой абсолютной погрешности измерений ЭДС определяли в диапазоне от от –3200 до +3200 мВ в 3 повторениях. Анализ выполняли на анализаторе жидкости «Эксперт-001» (Россия). Морская вода для экспериментов была взята из акватории залива Аякс (Японское море), недалеко от кампуса ДВФУ.

В продолжение ранее проведенных исследований [9] по загрязнению водных объектов сварочными и электрохимическими производствами, которые считаются наиболее опасными для водной флоры и фауны, выбраны процессы ручной и автоматической электродуговой сварки и резки под водой с применением покрытых электродов и порошковой проволоки.

Подводную сварку и резку проводили на стальных пластинах Ст3сп длиной 300 мм, шириной 100 мм и толщиной 8 мм по ГОСТ 16523-97 с применением комплекса для подводной мокрой сварки КОПС-М (ТУ 3441-002-83763787-2016) и инверторного источника тока «Сварог ARC 500 в резервуаре из органического стекла размером 820 × 460 × 380 мм с толщиной стенок 10 мм. Объем заполнения морской водой составлял 60 л.

Эксперимент

После лабораторного эксперимента по подводной сварке и резке материалов в образцах морской воды были отчетливо обнаружены мелкие частицы темного цвета, образовавшиеся в результате перечисленных технологических процессов. Перевод в растворенное состояние этих частиц состоял из следующих шагов.

Шаг 1. В пробирку с на 50 мл с морской воды после подводной сварки добавлялась концентрированная HNO₃ (перегнанная вблизи точки кипения) до 5% по объёму и концентрированная HF (класса «suprapur») до 0,25% по объёму.

Шаг 2. Спустя неделю подкисленный водный раствор помещался в ультразвуковую баню, где при ультразвуковом воздействии происходил подъём температуры. При температуре 45–55°C и воздействии ультразвука подкисленный водный раствор находился около 2 ч. При повышении температуры ультразвуко-

вая баня отключалась до момента достижения заданной температуры, а время простоя не учитывалось. В результате процедуры происходило растворение мелких твёрдых частиц.

Шаг-3. После остывания раствора до комнатной температуры его аликвота разбавлялась в 5,88 раз деионизированной водой.

Аналогичным образом подвергались воздействию холостые пробы, которые представляли собой пробы морских вод до проведения соответствующих экспериментов по подводной сварке.

Далее на приборе Agilent 7700x в режиме высоко-солевого введения HMI (High Matrix Introduction) происходило масс-спектрометрическое с индуктивно

связанной плазмой (МС ИСП) определение элементов (соответствующие аналитические массы указаны в табл. 1).

Большинство элементов снималось в режиме с пассивно работающей октопольной реакционной системой (без введения какого-либо столкновительного и (или) реакционного газа). В этом же режиме снимались 154-я и 155-я массы. Элементы с обозначением «*» (табл. 1) детектировались в гелиевом низкоэнергетическом (4,3 мл/мин – поток гелия; 3 В – потенциальный барьер) режиме, а с обозначением «**» – в высокоэнергетическом (10 мл/мин; 7 В) режиме. В качестве внутреннего стандарта использовался ¹¹⁵In, который снимался в каждом режиме.

Таблица 1

Условия получения образцов сварочных суспензий

№	Способ	Описание режима
1	Сварка покрытым электродом	Ручная дуговая мокрая сварка с применением покрытых электродов Arcair size 5/32X14 (3,97 × 356 мм) cat.no.:42-984-004 на обратной полярности тока. Проба отобрана через 60 с после начала сварки
2	Сварка порошковой проволокой	Автоматическая дуговая мокрая сварка с порошковой проволокой ППС-АПЛ2 диаметром 1,6 мм (ТУ 1274-001-83763787-2014) на обратной полярности тока; сила тока 180 А, напряжение дуги 32 В при положении горелки под углом 90±15°; скорость реза 20 мм/мин. Проба отобрана через 60 с после начала сварки
3	Резка покрытым электродом	Ручная дуговая мокрая резка с применением электродов Arcair size 5/16X14(8,0 × 356 мм) cat.no.:42-059-007. Проба отобрана через 60 с после начала резки
4	Резка порошковой проволокой	Автоматическая дуговая мокрая резка порошковой проволокой ППР-АПЛ1 диаметром 2 мм на прямой полярности тока; сила тока 280–300 А, напряжение 37 В при положении горелки под углом 90±15°; скорость реза 180–200 мм/мин. Отобраны две пробы через 60 с после начала резки

Изобарические наложения оксидов и гидроксидов Ва на 151-й аналитической массе Еи учитывались по принципам, описанным в работе [10] со следующими изменениями. Вместо матричного подхода, исходя из пяти уравнений (массы 151–155), применялся (как выяснилось, более точный) матричный подход с тремя уравнениями (массы 151, 154 и 155). Коэффициенты образования оксидов и гидрок-

сидов бария находились не для каждой пробы отдельно, а рассчитывались для проб (включая стандарты) с высоким отношением концентраций Ва / Еи и переносились на другие аналитические растворы без изменений.

В табл. 2 приведены результаты исследования воды по массе и количественному составу взвешенных твердых частиц.

Таблица 2

Исследование воды методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой на спектрометре Agilent 7700x (Agilent Techn., США)

Масса, наименование элемента	Морская вода, ppb	Сварка электродом, ppb	Резка электродом, ppb	Сварка проволокой, ppb	Резка проволокой, ppb
7 Li	109	153	122	137	498
9 Be	≤ 0,053	0,0655	≤ 0,053	0,0557	0,0768
11 В	≤ 3500	5470	≤ 3500	≤ 3500	≤ 3500
23 Na**	6710000	7240000	6700000	7360000	7440000
24 Mg**	830000	873000	828000	896000	903000
27 Al*	97,2	309	280	8080	474
28 Si*	13300	21400	13200	16800	14100
31 P**	81,9	72,6	82,8	75,7	64,8
34 S**	405000	426000	401000	437000	446000
39 К**	257000	267000	260000	311000	281000
44 Ca**	346000	362000	345000	384000	379000
45 Sc*	0,228	0,117	0,281	0,279	0,291

Масса, наименование элемента	Морская вода, ppb	Сварка электродом, ppb	Резка электродом, ppb	Сварка проволокой, ppb	Резка проволокой, ppb
47 Ti*	7,64	622	108	34,3	610
51 V*	1,63	6,04	6,56	3,67	3,54
52 Cr*	2,18	10,6	12,5	197	22,4
55 Mn*	39,7	887	612	2480	1500
56 Fe**	336	8440	20700	43100	12300
59 Co	0,502	1,14	1,43	2,68	1,25
60 Ni	≤ 8,5	25,3	19,7	261	152
63 Cu	≤ 81	190	270	8710	2790
66 Zn	35,5	326	4100	1910	188
71 Ga	0,101	1,14	2,52	8,28	1,69
72 Ge*	≤ 0,26	0,893	0,828	2,96	0,87
75 As*	1,61	1,61	2,17	2,71	1,62
78 Se**	1,19	2,02	1,21	1,38	2,16
85 Rb	65,2	73,3	67	76	71,4
88 Sr	4050	4680	4180	4690	4420
89 Y	0,0719	0,14	0,108	0,222	0,148
90 Zr	0,254	9,04	0,605	0,584	2,69
93 Nb	0,0456	2,15	0,149	0,195	2,05
98 Mo	7,4	8,19	8,25	13,9	8,79
107 Ag	0,0296	0,0779	0,0657	1,69	0,232
114 Cd	0,0542	4,36	≤ 0,012	0,283	0,0872
118 Sn	1,26	11	50,8	41,4	4,97
121 Sb	6,58	7,58	12	3,25	0,624
125 Te	0,137	0,245	0,186	0,253	0,234
133 Cs	0,181	0,438	0,221	0,245	0,223
137 Ba	7,91	35,8	10,2	35,2	17
139 La	0,115	0,218	0,278	0,196	0,172
140 Ce	0,0794	0,372	0,256	0,367	0,354
141 Pr	0,0102	0,0414	0,0252	0,0318	0,0442
146 Nd	0,0497	0,177	0,112	0,168	0,159
147 Sm	0,0323	0,0734	0,0339	0,0597	0,0406
151 Eu	0,00678	0,00878	0,00613	0,0183	0,0146
157 Gd	0,0226	0,0389	0,0319	0,0339	0,0434
159 Tb	0,0052	0,00615	0,00296	0,00742	0,00895
163 Dy	0,0108	0,027	0,0297	0,037	0,0241
165 Ho	≤ 0,0024	0,00777	0,00511	0,0112	0,00636
166 Er	0,00994	0,0262	0,0214	0,027	0,014
169 Tm	0,00359	0,00566	≤ 0,0026	0,00545	0,00281
172 Yb	0,0101	0,0307	0,0147	0,0428	0,0218
175 Lu	0,00396	0,00584	0,00761	0,0049	0,00624
178 Hf	0,0158	0,277	0,0346	0,0312	0,1
181 Ta	0,00356	0,118	0,0105	0,0138	0,115
184 W	5,39	1,97	12	2,18	0,617
187 Re	0,012	0,0139	0,0177	0,0164	0,0168
205 Tl	0,0156	0,0354	0,0198	0,0391	0,0251
208 Pb	≤ 2,3	7,41	4,95	160	10,9
209 Bi	0,016	0,0316	0,0215	0,515	0,0679
232 Th	0,0284	0,118	0,0415	0,0493	0,0799
238 U	1,84	2,3	1,92	2,06	2,04

Статистическая выборка состояла из 3 измерений для каждого эксперимента. Затем образцы были доставлены в лабораторию НОЦ «Нанотехнологии» Политехнического института ДВФУ для дальнейших исследований.

Из табл. 2 видно, что морская вода соответствует высокому содержанию ионов кальция, магния, натрия, калия, серы, кремния [11], что говорит о высоком содержании в воде солей, которые обладают

коагуляционными и седиментационными свойствами для коллоидных частиц, тем не менее при сварочных процессах под водой в растворенном виде наблюдается превышающее допустимые значения для рыбохозяйственных водных объектов содержание ионов лития, алюминия, титана, ванадия, хрома, марганца, железа, кобальта, цинка, мышьяка, олова, бария и свинца.

Остальные ионы присутствуют в воде без техногенной нагрузки в пределах своей погрешности.

В табл. 3 приведены результаты исследования воды на растворенный кислород, ЭДС и температуры; исследование проведено на анализаторе жидкости «Эксперт-001» (Россия).

Данные табл. 3 позволяют установить, что сварочные процессы увеличивают содержание кисло-

рода в воде, что в свою очередь считается положительным явлением для морской биоты, поскольку растворенный кислород необходим для дыхания большинства морских организмов; более того, повышенное содержание растворенного кислорода может способствовать росту разнообразия форм жизни и усиливать устойчивость экосистем к стрессам [12].

Таблица 3

Исследование воды на анализаторе жидкости «Эксперт-001» (Россия)

Наименование показателя	Морская вода, мг/л	Сварка электродом, мг/л	Резка электродом, мг/л	Сварка проволокой, мг/л	Резка проволокой, мг/л
Растворенный кислород (O ₂), мг/л	4,37±0,09*	6,15±0,04*	5,46±0,11*	8,59±0,12*	7,39±0,11*
ЭДС, мВ	0,117	0,212	0,125	0,195	0,171
Температура, °С	23,5	22,7	22,8	22,9	25,2

*± средние значения и стандартное отклонение.

Растворенный кислород стимулирует процессы разложения биогенных веществ.

Так, например, данные табл. 2 позволяют предположить, что содержание ионов фосфора в воде снижается вследствие повышения содержания в ней растворенного кислорода. Растворенный кислород способствует росту численности микроорганизмов; при этом в результате сварочных процессов в воде в растворенном виде остается высокое содержание тяжелых металлов. Подводные микроорганизмы обладают способностью накапливать тяжелые металлы, что приводит к сокращению срока их жизни.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что при различных технологических процессах, в том числе проведении подводных сварочных работ, про-

исходит выброс в морскую воду ионов лития, алюминия, титана, ванадия, хрома, марганца, железа, кобальта, цинка, мышьяка, олова, бария и свинца. При этом наблюдается рост значений растворенного кислорода, что может привести к увеличению численности морской биоты и аккумулярованию молодью металлов в высоких концентрациях.

Такой уровень загрязнения, способен оказывать негативное токсикологическое воздействие на представителей морских гидробионтов и влиять на устойчивость морских экосистем. Отметим также, что исследование ионного состава морской воды после подводной сварки и подводной резки выполнено впервые; результаты данного исследования позволят в дальнейшем проводить моделирование биогеохимических процессов на основе мониторинга последствий подводных работ с применением различных технологических процессов.

Список источников

1. Kirichenko K., Pikula K., Zakharenko A., Gridasov A., Parshin S., Medvedev S., Vakhniuk I., Golokhvast K. Ecotoxicological assessment of underwater welding impact during the construction of marine pipelines // Proceedings of the Advances in Raw Material Industries for Sustainable Development Goals, Saint-Petersburg, Russia, 27–29 November 2019. London, UK : Taylor & Francis Group, 2021. P. 222.
2. Benjamin L.V., Kutty R. Sub-lethal effects of potassium dichromate on hematological and histological parameters in climbing perch, *Anabas testudineus* (Anabantidae) // International Journal of Aquatic Biology. 2019. Vol. 7 (3). P. 140–145. doi: 10.22034/ijab.v7i3.604
3. Sadeghi P., Esmaeilzadeh ashini A. Changes in liver enzyme levels under sub lethal concentrations of potassium dichromate in *Epinephelus stoltzkae*, Day 1875, of Oman Sea // Fisheries Science and Technology. 2021. Vol. 10, № 2. P. 131–140.
4. Xinjian Yu, Ri-Qing Yu, Duan Gui, Xiyang Zhang, Fenping Zhan, Xian Sun, Yuping Wu. Hexavalent chromium induces oxidative stress and mitochondria-mediated apoptosis in isolated skin fibroblasts of Indo-Pacific humpback dolphin // Aquatic Toxicology. 2018. Vol. 203. P. 179–186. doi: 10.1016/j.aquatox.2018.08.012
5. Kumari K., Singh P., Baudhh K., Sweta Mallick, S., Chandra R. Implications of metal nanoparticles on aquatic fauna: A review // Nanoscience & Nanotechnology-Asia. 2019. Vol. 9, № 1. P. 30–43. doi: 10.2174/2210681208666171205101112
6. Mau T.D., Trinh N.N.T., Son T.N., Van Minh V. Effects of potassium dichromate on the survival and reproduction of *Moina micrura* Kurz. 1875 (Cladocera: Moinidae) // Tap Chi Sinh Hoc. 2019. Vol. 41, № 1. P. 101–107. doi: 10.15625/0866-7160/v41n1.12568
7. Bashir M.S., Ramzan N., Najam T., Abbas G., Gu X., Arif M., Qasim M., Bashir H., Shah S.S.A., Sillanpää M. Metallic nanoparticles for catalytic reduction of toxic hexavalent chromium from aqueous medium: A state-of-the-art review // Science of The Total Environment. 2022. Vol. 829. Art. no. 154475. P. 1–41. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.154475
8. Medici S., Peana M., Pelucelli A., Zoroddu M.A. An updated overview on metal nanoparticles toxicity // Seminars in Cancer Biology. 2021. Vol. 76. P. 17–26. doi: 10.1016/j.semcancer.2021.06.020

9. Kirichenko K., Parshin S., Volkova V., Chaika V., Chernousov V., Masyutin A., Gridasov A., Pogodaev A., Kalinin Yu., Kholodov A., Fatkulina A., Lushpei V., Golokhvast K. Investigation of the complex granulometric composition of suspended particles in seawater // BIO Web of Conferences: IV International Conference on Agricultural Engineering and Green Infrastructure for Sustainable Development (AEGISD-IV 2024). 2024. Vol. 105. Art. no. 05021. doi: 10.1051/bioconf/202410505021
10. Elovskiy E.V. Mathematical elimination of spectral interferences in the direct determination of rare-earth elements in natural waters by inductively coupled plasma quadrupole mass spectrometry // Journal of Analytical Chemistry. 2015. Vol. 70, № 14. P. 1654–1663. doi: 10.1134/S1061934815140063
11. Волкова В.Н., Кунденюк С.Б., Волков Д.В. Методы соосаждения тяжелых металлов в сточных водах гальванического производства ионами магния и кальция морской воды // Вестник Инженерной школы Дальневосточного федерального университета. 2020. № 4 (45). С. 85–95. doi: 10.24866/2227-6858/2020-4-9
12. Кокеева Г.Е., Шагдыров И.Б., Шапошников Ю.А. Роль кислорода при моделировании аппарата для культивирования микроорганизмов // Ползуновский вестник. 2016. № 3. С. 151–155.

References

1. Kirichenko, K., Pikula, K., Zakharenko, A., Gridasov, A., Parshin, S., Medvedev, S., Vakhniuk, I. & Golokhvast, K. (2021) Ecotoxicological assessment of underwater welding impact during the construction of marine pipelines. Proceedings of the Advances in Raw Material Industries for Sustainable Development Goals, Saint-Petersburg, Russia, 27–29 November 2019; Taylor & Francis Group: London, UK. pp. 222.
2. Benjamin, L.V. & Kutty, R. (2019) Sub-lethal effects of potassium dichromate on hematological and histological parameters in climbing perch, *Anabas testudineus* (Anabantidae). *International Journal of Aquatic Biology*. 7 (3). pp. 140–145. doi: 10.22034/ijab.v7i3.604
3. Sadeghi, P. & Esmacilzadeh ashini, A. (2021) Changes in liver enzyme levels under sub lethal concentrations of potassium dichromate in *Epinephelus stoltzkae*, Day 1875, of Oman Sea. *Fisheries Science and Technology*. 10. (2). pp. 131–140.
4. Xinjian, Yu, Ri-Qing, Yu, Duan, Gui, Xiyang, Zhang, Fenping, Zhan, Xian, Sun & Yuping, Wu (2018) Hexavalent chromium induces oxidative stress and mitochondria-mediated apoptosis in isolated skin fibroblasts of Indo-Pacific humpback dolphin. *Aquatic Toxicology*. 203. pp. 179–186. doi: 10.1016/j.aquatox.2018.08.012
5. Kumari, K., Singh, P., Baudhdh, K., Sweta Mallick, S. & Chandra, R. (2019) Implications of metal nanoparticles on aquatic fauna: A review. *Nanoscience & Nanotechnology-Asia*. 9 (1). pp. 30–43. doi: 10.2174/2210681208666171205101112
6. Mau, T.D., Trinh, N.N.T., Son, T.N. & Van, Minh V. (2019) Effects of potassium dichromate on the survival and reproduction of *Moina micrura* Kurz. 1875 (Cladocera: Moinidae). *Tap Chi Sinh Hoc*. 41 (1). pp. 101–107. doi: 10.15625/0866-7160/v41n1.12568
7. Bashir, M.S., Ramzan, N., Najam, T., Abbas, G., Gu, X., Arif, M., Qasim, M., Bashir, H., Shah, S.S.A. & Sillanpää, M. (2022) Metallic nanoparticles for catalytic reduction of toxic hexavalent chromium from aqueous medium: A state-of-the-art review. *Science of The Total Environment*. 829. Art. no. 154475. pp. 1–41. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.154475
8. Medici, S., Peana, M., Pelucelli, A. & Zoroddu, M.A. (2021) An updated overview on metal nanoparticles toxicity. *Seminars in Cancer Biology*. 76. pp. 17–26. doi: 10.1016/j.semcancer.2021.06.020
9. Kirichenko, K., Parshin, S., Volkova, V., Chaika, V., Chernousov, V., Masyutin, A., Gridasov, A., Pogodaev, A., Kalinin, Yu., Kholodov, A., Fatkulina, A., Lushpei, V. & Golokhvast, K. (2024) Investigation of the complex granulometric composition of suspended particles in seawater. *BIO Web of Conferences: IV International Conference on Agricultural Engineering and Green Infrastructure for Sustainable Development (AEGISD-IV 2024)*. 105. Art. no. 05021. doi: 10.1051/bioconf/202410505021
10. Elovskiy, E.V. (2015) Mathematical elimination of spectral interferences in the direct determination of rare-earth elements in natural waters by inductively coupled plasma quadrupole mass spectrometry. *Journal of Analytical Chemistry*. 70 (14). pp. 1654–1663. doi: 10.1134/S1061934815140063.
11. Volkova, V., Kundenok, S. & Volkov, D. (2020) Methods for coprecipitation of heavy metals in waste waters of galvanic production with magnesium and calcium ions of seawater. *FEFU: School of Engineering Bulletin*. 4 (45). pp. 85–95. doi: 10.24866/2227-6858/2020-4-9
12. Kokieva, G.E., Shagdyrov, I.B., & Shaposhnikov, Yu.A. (2016) The role of oxygen in modeling the apparatus for the cultivation of microorganisms. *Polzunovskiy Bulletin*. 3. pp. 151–155.

Информация об авторах:

Кириченко Константин Юрьевич – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник Сибирского федерального научного центра агробиотехнологий РАН (р.п. Краснообск, Россия). E-mail: kirichenko@sfscsca.ru

Еловский Евгений Васильевич – научный сотрудник Дальневосточного геологического института Дальневосточного отделения РАН, (Владивосток, Россия). E-mail: matri@list.ru

Волкова Владислава Николаевна – кандидат технических наук, старший преподаватель Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный федеральный университет», Политехнический институт (Владивосток, Россия). E-mail: vladavibi@bk.ru

Паршин Сергей Георгиевич – доктор технических наук, профессор Высшей школы физики и технологии материалов Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого (Санкт-Петербург, Россия). E-mail: parshin@spbstu.ru

Паршина Юлия Сергеевна – студентка Санкт-Петербургского государственного университета (Санкт-Петербург, Россия). E-mail: st068842@student.spbu.ru

Погодаев Антон Васильевич – старший преподаватель Дальневосточного федерального университета, (Владивосток, Россия). E-mail: pogodaev.av@dvfu.ru

Калинин Юрий Евгеньевич – техник лаборатории Сибирского федерального научного центра агробиотехнологий РАН (р.п. Краснообск, Россия). E-mail: kalininye@sfscsca.ru

Гридасов Александр Валентинович – кандидат технических наук, доцент Дальневосточного федерального университета (Владивосток, Россия). E-mail: gridasov.av@dvfu.ru

Голохваст Кирилл Сергеевич – доктор биологических наук, профессор РАН, член-корреспондент РАО, главный научный сотрудник Сибирского федерального научного центра агrobiотехнологий РАН (р.п. Краснообск, Россия). E-mail: droopy@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors:

Kirichenko Konstantin Yu., Cand. Sc. (Biology), senior researcher, Siberian Federal Research Centre for Agrobiotechnologies of the Russian Academy of Sciences (Krasnoobsk, Russian Federation). E-mail: kirichenko@sfsca.ru

Evgeny V. Elovsky, Researcher, Far eastern branch. Far East Geological Institute (Vladivostok, Russian Federation). E-mail: matri@list.ru

Volkova Vladislava N., Cand. Sc. (Engineering), senior lecturer, Far Eastern Federal University, Polytechnic Institute (Vladivostok, Russian Federation). Email: vladavibi@bk.ru

Parshin Sergey G., Dr. Sc. (Engineering), professor, Higher School of Physics and Technology of Materials, Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University (St. Petersburg, Russian Federation). Email: parshin@spbstu.ru

Parshina Julia S., Student, St. Petersburg State University (St. Petersburg, Russian Federation). E-mail: st068842@student.spbu.ru

Pogodaev Anton V., Senior lecturer, Far Eastern Federal University (Vladivostok, Russian Federation). E-mail: pogodaev.av@dvfu.ru

Kalinin Yury E., Technician, Laboratory of the Siberian Federal Scientific Center for Agrobiotechnology of the Russian Academy of Sciences (Krasnoobsk, Russian Federation). E-mail: kalininye@sfsca.ru

Gridasov Alexander V., Cand. Sc. (Engineering), associate professor, Far Eastern Federal University (Vladivostok, Russian Federation). E-mail: gridasov.av@dvfu.ru

Golokhvast Kirill S., Dr. Sc. (Biology), professor of the Russian Academy of Sciences, corresponding member of the Russian Academy of Education, chief researcher, Siberian Federal Research Centre for Agrobiotechnologies of the Russian Academy of Sciences (Krasnoobsk, Russian Federation). Email: droopy@mail.ru

The authors declares no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 20.11.2024; одобрена после рецензирования 02.12.2024; принята к публикации 06.12.2024

The article was submitted 20.11.2024; approved after reviewing 02.12.2024; accepted for publication 06.12.2024

Научная статья

УДК 611.018.41: 611.018.46

doi: 10.17223/29491665/7/5

Новый протокол остеонаправленной дифференцировки МСК мышей линии Balb/c

Анна Олеговна Прокопчук¹, Анастасия Антоновна Железнякова²,
Дарья Дмитриевна Сахарова³, Светлана Владимировна Бородина⁴

^{1, 2, 3, 4} *Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия*

¹ *bio_1979@mail.ru*

² *stussyraikkonen@gmail.com*

³ *saxarova14@bk.ru*

⁴ *Borodinasvetlana82@mail.ru*

Аннотация. Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) – клетки, широко используемые в научных и терапевтических целях. МСК дифференцируются в остеогенном, хондрогенном, адипогенном, миогенном и других направлениях. Доступность источников получения МСК и простота культивирования делает их распространенным инструментом для получения клеточных моделей различных тканей организма, например костных тканей. В данной работе показана возможность использования в протоколе остеонаправленной дифференцировки МСК костного мозга мыши ветеринарного препарата с композицией остеоиндукторов. Было установлено, что в течение культивирования МСК костного мозга мыши в остеоиндуктивной среде происходит остеогенная дифференцировка. Результаты подтверждены наличием в культуре оссифицированных клеток с характерными морфологическими признаками костных тканей, выявленных гистохимическими методами.

Ключевые слова: остеоиндукторы, остеодифференцировка МСК

Для цитирования: Прокопчук А.О., Железнякова А.А., Сахарова Д.Д., Бородина С.В. Новый протокол остеонаправленной дифференцировки МСК мышей линии Balb/c // Технологии безопасности жизнедеятельности. 2024. № 7. С. 40–45. doi: 10.17223/29491665/7/5

Original article

doi: 10.17223/29491665/7/5

A new protocol for osteo-directed differentiation of MSCs of Balb/c mice

Anna O. Prokopchuk¹, Anastasia A. Zheleznyakova², Daria D. Sakharova³, Svetlana V. Borodina⁴

^{1, 2, 3, 4} *National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation*

¹ *bio_1979@mail.ru*

² *stussyraikkonen@gmail.com*

³ *saxarova14@bk.ru*

⁴ *Borodinasvetlana82@mail.ru*

Abstract. Mesenchymal stem cells (MSCs) are cells widely used for scientific and therapeutic purposes. MSCs are differentiated in osteogenic, chondrogenic, adipogenic, myogenic and other directions. The availability of MSCs sources and the ease of cultivation makes it a common tool for obtaining cellular models of various body tissues, for example, bone tissues. This work shows the possibility of using a veterinary drug with a composition of osteoinducers in the protocol of acutely directed differentiation of MSCs of mouse bone marrow. It was found that osteogenic differentiation occurs during the cultivation of MSCs of mouse bone marrow in an osteoinductive environment. The results were confirmed by the presence in the culture of ossified cells with characteristic morphological features of bone tissues detected by histochemical methods.

Keywords: osteoinducers, osteodifferentiation of MSCs

For citation: Prokopchuk, A.O., Zheleznyakova, A.A., Sakharova, D.D. & Borodina, S.V. (2024) A new protocol for osteo-directed differentiation of MSCs of Balb/c mice. *Tekhnologii bezopasnosti zhiznedeyatel'nosti – Life Safety / Security Technologies*. 7. pp. 40–45. (In Russian). doi: 10.17223/29491665/7/5

Введение

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) – это мультипотентные клетки веретенообразного строения,

которые возникают из мезенхимы в процессе развития, обладают способностью к самообновлению и богатым потенциалом к дифференцировке в хондрогенном, остеогенном и в адипогенном направлениях [1–7].

Располагаясь в непосредственной близости к нишам гемопоэтических клеток, МСК способны не только поддерживать гомеостаз костного мозга, но и влиять на созревание и гемопоэтических, и негематопоэтических клеток [8]. Известно, что МСК костного мозга, при наличии специфических факторов дифференцировки, помимо трёх классических направлений, могут пойти по пути дифференцировки таких типов клеток, как миобласты, гепатоциты, а также имеющих эктодермальное происхождение нервных клеток [9]. В связи с этим МСК имеют большой потенциал для работ в области трансплантологии и инжиниринга тканей. Для изучения процессов дифференцировки, межклеточного и межтканевого взаимодействия *in vitro* используются клеточные модели. В настоящее время такие модели становятся незаменимыми в фундаментальных исследованиях явлений дифференцировки, таких как факторы дифференцировки, их экспрессия и сигнальные пути. Большое практическое применение имеют клеточные модели, дифференцированные в остеогенном направлении. В частности, они используются в исследованиях тканеспецифичной цитосовместимости и вновь созданных медицинских материалов для изготовления остеоимплантов [10].

В данной работе описывается метод остеодифференцировки МСК мышцы с использованием отечественных препаратов в качестве источников фосфатов.

Известный способ остеодифференцировки МСК представляет собой инкубацию клеток в культуральной среде, содержащей так называемые «стимуляторы остеогенеза» – аскорбиновую кислоту, дексаметазон и β -глицерофосфат («Sigma», США) [11]. Последний служит источником фосфатов, необходимых для дифференцировки МСК в остеогенном направлении. Недостатками данного аналога являются высокая стоимость и проблема импорта и в то же время отсутствие отечественного производства. Данный способ является наиболее близким к заявляемому техническому решению по технической сущности и достигаемому техническому результату.

Кальций, в том числе в форме фосфатов, запускает остеогенную дифференцировку и процессы репарации костной ткани [12, 13]. Он накапливается во внеклеточном матриксе остеобластов (клеток, дифференцированных из МСК), способствуя его минерализации. Остеобласты, окруженные минерализованным матриксом, дифференцируются в зрелые костные клетки – остеоциты [14]. Кроме того, кальций обладает сигнальными функциями, активируя синтез белковых факторов остеогенеза, в частности остеопонтинина [15]. Сами фосфаты также запускают процесс минерализации (кальцификации) внеклеточного матрикса, активируя щелочную фосфатазу [11].

Известно, что МСК, культивируемые на поверхности, состоящей из фосфатов кальция, могут дифференцироваться в остеогенном направлении без добавления дополнительных индукторов остеогенеза [16].

Широко распространенный протокол направленной остеодифференцировки клеток заключается в инкубировании их в специальной среде, отличающейся от обычной культуральной содержанием индукторов остеогенной дифференцировки – дексаметазон, аскорбиновая кислота и β -глицерофосфат кальция. Однако последнее вещество (прототип изобретения) экономически не выгоден и его доставка осложнена. Поэтому был подобран и опробован препарат, содержащий остеоиндукционную композицию, удовлетворяющий экономическим и логистическим требованиям.

Материалы и методы

Получение и культивирование МСК. Первичную клеточную культуру выделяли в асептических условиях из бедренной кости лабораторной мыши линии BALB/c. Кожу и мышечно-фиброзную соединительную ткань удаляли, обнажая кость. Эпифизы бедренной кости удаляли, получив доступ к костномозговому каналу. Из полости костного мозга клетки вымывали шприцом, наполненным полной клеточной средой (ПС) DMEM с глутамином и глюкозой (ПанЭко, Россия), 10% FBS (ПанЭко, Россия), 1,5% пенициллин-стрептомицина (ПанЭко, Россия). МСК культивировали при 37°C, 5% CO₂ в полной культуральной среде DMEM с глутамином и глюкозой («Панэко», РФ) + 10% FBS («Панэко», РФ) + 1,5% пенициллин-стрептомицина («Панэко», РФ) в течение трех суток с заменой среды и удалением неприкрепившихся клеток.

Остеодифференцировка in vitro. По истечении времени инкубирования клетки перенесли во флакон с остеоиндуктивной средой, включающей ПС DMEM. В качестве индукторов остеогенной дифференцировки использовали 100 нМ/л дексаметазона (Эллара, Россия), 50 мкг/мл аскорбиновой кислоты (Биосинтез, Россия), 10 мМ/л кальция глицерофосфата («Кальфотон», Асконт+, Россия). Культуру клеток инкубировали в течение двух недель со сменой среды 2 раза в неделю.

Фиксация и гистохимическое окрашивание. Для окраски гематоксилин-эозином фиксацию клеток проводили параформальдегидом (ПФА) 4% при комнатной температуре в течение 5 мин. Затем меняли ПФА, инкубировали в тех же условиях 10 минут. Промывали дважды в PBS 1% по 15 минут. Фиксированные клетки окрашивали гематоксилином и эозином (ПанЭко, Россия).

Инкубировали клетки с раствором гематоксилином Майера в течение 15 минут. Однократно промывали дистиллированной водой с последующей промывкой под проточной водой до изменения цвета окрашивания. После инкубировали в растворе эозина в течение 5 минут. Удаляли раствор, промывали однократно дистиллированной водой. Обезжировали в батарее спиртов (50, 70, 90%). Инкубировали с ксилолом 5–10 минут. Для детекции солей кальция клетки фиксировали ПФА 10% 10 мин, инкубировали с 2-процентным раствором ализаринового красного S (Россия) 5 мин. Излишки красителя удаляли промыванием дистиллированной водой.

Микроскопирование образцов. Микрофотографии получали при помощи световой микроскопии на микроскопе «Исследовательский биомедицинский инвертированный микроскоп ЛабоМед-ИЛ вариант 2 с системой визуализации» (LABOMED, Россия).

Результаты и обсуждение

Однородная первичная культура клеток костного мозга мыши была получена из бедренной кости мыши линии BALB/c. В течение трех суток прикрепившиеся

клетки приобретали типичную для МСК веретеновидную и многоугольную морфологию с большим количеством отростков (рис. 1). Клетки образовывали плотный монослой, активно пролиферировали.

По достижении типичной для МСК морфологии в ПКС добавили индукторы остеогенной дифференцировки в составе ветеринарного препарата «Кальфонтон». В течение двух последующих недель фиксировали изменение в морфологии. В первые сутки в присутствии остеоиндукторов активно пролиферирующие клетки утолщались (рис. 2).

Далее клетки покрывались плотным слоем оболочки, формируя внеклеточный матрикс. Во время этой фазы в клетках начинается экспрессия белков, принимающих участие в минерализации, и начинают накапливать фосфор и кальций, что характерно для остеобластов и преостеобластов [11]. Известно, что в этот период формируются структуры, содержащие пирофосфатазу, щелочную фосфатазу, неорганический пирофосфат [17–19], а также происходит формирование центров минерализации [20–21]. Образовавшиеся кристаллы связываются с белком коллагеном I, происходит оссификация [22].

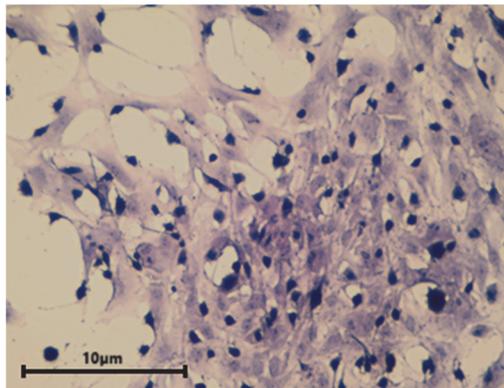


Рис. 1. Микрофотография МСК, окрашенных гематоксилин-эозином. Ядра круглые, окрашены темно-фиолетовым цветом, цитоплазма звездчатая, окрашена светло-фиолетовым цветом (×20)

Fig. 1. Micrography of MSCs stained with hematoxylin-eosin. The nuclei are round, colored dark purple, the cytoplasm is stellate, colored light purple (×20)

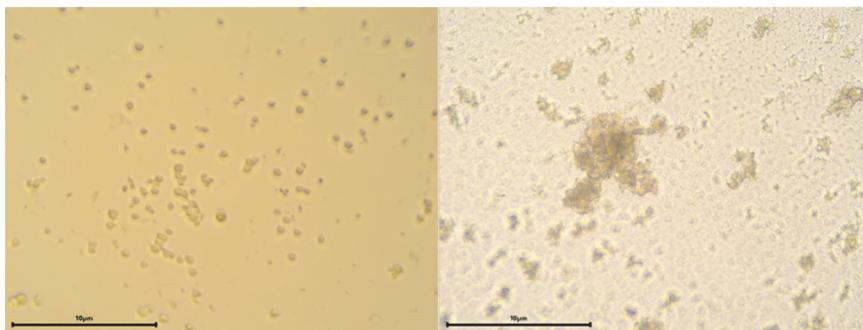


Рис. 2. МСК в первые сутки (слева) и 12-е (справа) сутки дифференцировки. На фотографии справа видны скопления клеток, окруженных минерализованным внеклеточным матриксом. ×400

Fig. 2. MSC on the first (left) and 12th (right) days of differentiation. The photo on the right shows clusters of cells surrounded by a mineralized extracellular matrix. ×400

На микрофотографиях можно наблюдать оссифицированные клетки.

Наличие кальция в клетках подтверждается окрашиванием ализариновым красным S (включения

кальция после окрашивания приобретают красно-оранжевый цвет) (рис. 3).

В нашем протоколе в качестве источника этих веществ и является «Кальфотон».

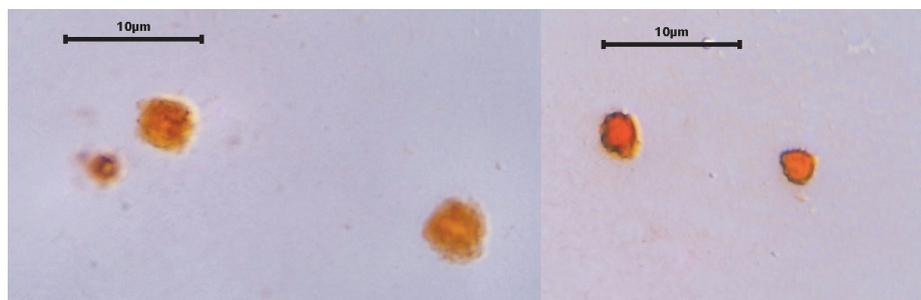


Рис. 3. Остеобласты с включениями кальция. Окраска ализариновым красным S. $\times 200$

Fig. 3. Osteoblasts with calcium inclusions. Coloring with alizarin red S. $\times 200$

Заключение

Таким образом, модифицированный протокол остеогенной дифференцировки позволяет получать стабильные положительные результаты остеогенной дифференцировки МСК, одновременно оптимизируя финансовые затраты. Накопление во внеклеточном матриксе остеогенных клеток этих элементов зафиксировано окрашиванием культуры клеток ализариновым красным S, способным образовывать комплексы с

ионами кальция. Способ остеодифференцировки мезенхимальных стволовых клеток костного мозга мышей, основанный на культивировании клеток в среде, содержащей фосфаты кальция, отличающийся более низкой стоимостью и содержанием дополнительных веществ, благоприятно воздействующих на клеточный метаболизм. Метод может быть использован в научных исследованиях для получения пула дифференцированных по остеогенному пути МСК, изучения процессов остеогенеза и репарации костной ткани.

Список источников

1. *Friedenstein A.J., Chailakhyan R.K., Gerasimov U.V.* Bone marrow osteogenic stem cells: in vitro cultivation and transplantation in diffusion chambers // *Cell Tissue Kinet.* 1987. Vol. 20, No. 3. P. 263–72. doi: 10.1111/j.1365-2184.1987.tb01309.x
2. *Yang Y.-H.K., Ogando C.R., See C.W., Chang T.-Y., Barabino G.A.* Changes in phenotype and differentiation potential of human mesenchymal stem cells aging in vitro // *Stem cell research & therapy.* 2018. Vol. 9. P. 1–14. doi: 10.1186/s13287-018-0876-3
3. *Sarraf C.E., Otto W.R., Eastwood M.* In vitro mesenchymal stem cell differentiation after mechanical stimulation // *Cell proliferation.* 2011. Vol. 44, № 1. P. 99–108. doi: 10.1111/j.1365-2184.2010.00740.x
4. *Anjos-Afonso F., Siapati E.K., Bonnet D.* In vivo contribution of murine mesenchymal stem cells into multiple cell-types under minimal damage conditions // *Journal of cell science.* 2004. Vol. 117, No. 23. P. 5655–5664. doi: 10.1242/jcs.01488
5. *Huang C.-P., Hsu K.-C., Wu C.-P., Wu H.-T.* Osteogenic differentiation from mouse adipose-derived stem cells and bone marrow stem cells // *Journal of Physiology Investigation.* 2022. Vol. 65, № 1. P. 21–29. doi: 10.4103/cjp.cjp 64 21
6. *Zhu Y., Ye L., Cai X., Li Z., Fan Y., Yang F.* Icarin-loaded hydrogel regulates bone marrow mesenchymal stem cell chondrogenic differentiation and promotes cartilage repair in osteoarthritis // *Frontiers in bioengineering and biotechnology.* 2022. Vol. 10. Art. no. 755260. P. 1–16. doi: 10.3389/fbioe.2022.755260
7. *Heino T.J., Hentunen T.A.* Differentiation of osteoblasts and osteocytes from mesenchymal stem cells // *Current Stem Cell Research & Therapy.* 2008. Vol. 3, № 2. P. 131–45. doi: 10.2174/157488808784223032
8. *Owen M., Friedenstein A.J.* Stromal stem cells: marrow-derived osteogenic precursors. *Ciba Foundation Symposium 136 - Cell and Molecular Biology of Vertebrate Hard Tissues: Cell and Molecular Biology of Vertebrate Hard Tissues: Ciba Foundation Symposium 136.* 1988. P. 42–60. doi: 10.1002/9780470513637.ch4
9. *Aqmasheh S., Shamsasanjan K., Akbarzadehlaleh P., Pashoutan Sarvar D.* Effects of Mesenchymal Stem Cell Derivatives on Hematopoiesis and Hematopoietic Stem Cells // *Advanced pharmaceutical bulletin.* 2017. Vol. 7, № 2. P. 165–177. doi: 10.15171/apb.2017.021
10. *Rohban R., Pieber T. R.* Mesenchymal Stem and Progenitor Cells in Regeneration: Tissue Specificity and Regenerative Potential // *Stem cells international.* 2017. Vol. 2017, № 1. Art. no. 5173732. P. 1–16. doi: 10.1155/2017/5173732
11. *Shioi A., Nishizawa Y., Jono S., Koyama H., Hosoi M., Morii H.* β -Glycerophosphate accelerates calcification in cultured bovine vascular smooth muscle cells // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 1995. Vol. 15, № 11. P. 2003–2009. doi: 10.1161/01.atv.15.11.2003
12. *Viti F., Landini M., Mezzelani A., Petecchia L., Milanese L., Scaglione S.* Osteogenic differentiation of MSC through calcium signaling activation: transcriptomics and functional analysis // *PloS one.* 2016. Vol. 11, № 2. Art. no. e0148173. P. 1–21. doi: 10.1371/journal.pone.0148173

13. Aquino-Martínez R., Artigas N., Gámez B., Rosa J.L., Ventura F. Extracellular calcium promotes bone formation from bone marrow mesenchymal stem cells by amplifying the effects of BMP-2 on SMAD signalling // *PloS one*. 2017. Vol. 12, № 5. Art. no. e0178158. P. 1–14. 10.1371/journal.pone.0178158
14. Maeno S., Niki Y., Matsumoto H., Morioka H., Yatabe T., Funayama A., Toyama Y., Taguchi T., Tanaka J. The effect of calcium ion concentration on osteoblast viability, proliferation and differentiation in monolayer and 3D culture // *Biomaterials*. 2005. Vol. 26, № 23. P. 4847–4855. doi: 10.1016/j.biomaterials.2005.01.006
15. Lee M.N., Hwang H.-S., Oh S.-H., Roshanzadeh A., Kim J.-W., Song J.H., Kim E.-S., Koh J.-T. Elevated extracellular calcium ions promote proliferation and migration of mesenchymal stem cells via increasing osteopontin expression // *Experimental & molecular medicine*. 2018. Vol. 50, № 11. P. 1–16. doi: 10.1038/s12276-018-0170-6
16. Müller P., Bulnheim U., Diener A., Lüthen F., Teller M., Klinkenberg E.-D., Neumann H.-G., Nebe B., Liebold A., Steinhoff G., Rychly J. Calcium phosphate surfaces promote osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells // *Journal of cellular and molecular medicine*. 2008. Vol. 12, № 1. P. 281–291. doi: 10.1111/j.1582-4934.2007.00103.x
17. Фриденштейн А.Я., Лурья Е.А. Клеточные основы кроветворного микроокружения. М.: Медицина, 1980. 216 с.
18. Родионова Н.В. Функциональная морфология клеток в остеогенезе. М.: Новукова думка, 1989. 192 с.
19. Омеляненко Н.П., Слуцкий Л.И. Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия). М.: Известия, 2010. 395 с.
20. Anderson H.C., Garimella R., Tague S.E. The role of matrix vesicles in growth plate development and biomineralization // *Frontiers in Bioscience-Landmark (FBL)*. 2005. Vol. 10, № 1. P. 822–837. doi: 10.2741/1576
21. Nelson T.J., Martinez-Fernandez A., Terzic A. Induced pluripotent stem cells: developmental biology to regenerative medicine // *Nature Reviews Cardiology*. 2010. Vol. 7, № 12. P. 700–710. doi: 10.1038/nrcardio.2010.159
22. Weismann P., Meyer U., Plate U., Honling H.Y. Aspects of collagen mineralisation in hard tissue formation // *International Review of Cytology*. 2005. Vol. 242. P. 121–156. doi: 10.1016/S0074-7696(04)42003-8

References

1. Friedensteyn, A.J., Chailakhyan, R.K. & Gerasimov, U.V. (1987) Bone marrow osteogenic stem cells: in vitro cultivation and transplantation in diffusion chambers. *Cell Tissue Kinet.* 20 (3). pp. 263–72. doi: 10.1111/j.1365-2184.1987.tb01309.x
2. Yang, Y.-H.K., Ogando, C.R., See, C.W., Chang, T.-Y. & Barabino, G.A. (2018) Changes in phenotype and differentiation potential of human mesenchymal stem cells aging in vitro. *Stem cell research & therapy*. 9. pp. 1–14. doi: 10.1186/s13287-018-0876-3
3. Sarraf, C.E., Otto, W.R. & Eastwood, M. (2011) In vitro mesenchymal stem cell differentiation after mechanical stimulation. *Cell proliferation*. 44 (1). pp. 99–108. doi: 10.1111/j.1365-2184.2010.00740.x
4. Anjos-Afonso, F., Siapati, E. K. & Bonnet, D. (2004) In vivo contribution of murine mesenchymal stem cells into multiple cell-types under minimal damage conditions. *Journal of cell science*. 117 (23). pp. 5655–5664. doi: 10.1242/jcs.01488
5. Huang, C.-P., Hsu, K.-C., Wu, C.-P. & Wu, H.-T. (2022) Osteogenic differentiation from mouse adipose-derived stem cells and bone marrow stem cells. *Journal of Physiology Investigation*. 65 (1). pp. 21–29. doi: 10.4103/cjp.cjp_64_21
6. Zhu, Y., Ye, L., Cai, X., Li, Z., Fan, Y. & Yang, F. (2022) Icarin-loaded hydrogel regulates bone marrow mesenchymal stem cell chondrogenic differentiation and promotes cartilage repair in osteoarthritis. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*. 10. Art. no. 755260. pp. 1–16. doi: 10.3389/fbioe.2022.755260
7. Heino, T.J. & Hentunen, T.A. (2008) Differentiation of osteoblasts and osteocytes from mesenchymal stem cells. *Current Stem Cell Research & Therapy*. 3 (2). pp. 131–45. doi: 10.2174/157488808784223032
8. Owen, M. & Friedensteyn, A.J. (1988) Stromal stem cells: marrow-derived osteogenic precursors. *Ciba Foundation Symposium 136 - Cell and Molecular Biology of Vertebrate Hard Tissues: Cell and Molecular Biology of Vertebrate Hard Tissues: Ciba Foundation Symposium 136*. pp. 42–60. doi: 10.1002/9780470513637.ch4
9. Aqmasheh, S., Shamsasanjan, K., Akbarzadehlaleh, P. & Pashoutan Sarvar, D. (2017) Effects of Mesenchymal Stem Cell Derivatives on Hematopoiesis and Hematopoietic Stem Cells. *Advanced pharmaceutical bulletin*. 7 (2). pp. 165–177. doi: 10.15171/apb.2017.021
10. Rohban, R. & Pieber, T.R. (2017) Mesenchymal Stem and Progenitor Cells in Regeneration: Tissue Specificity and Regenerative Potential. *Stem cells international*. 2017 (1). Art. no. 5173732. pp. 1–16. doi: 10.1155/2017/5173732
11. Shioi, A., Nishizawa, Y., Jono, S., Koyama, H., Hosoi, M. & Morii, H. (1995) β -Glycerophosphate accelerates calcification in cultured bovine vascular smooth muscle cells. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 15 (11). pp. 2003–2009. doi: 10.1161/01.atv.15.11.2003
12. Viti, F., Landini, M., Mezzelani, A., Petecchia, L., Milanesi, L. & Scaglione, S. (2016) Osteogenic differentiation of MSC through calcium signaling activation: transcriptomics and functional analysis. *PloS one*. 11 (2). Art. no. e0148173. pp. 1–21. doi: 10.1371/journal.pone.0148173
13. Aquino-Martínez R., Artigas N., Gámez B., Rosa, J.L., & Ventura, F. (2017) Extracellular calcium promotes bone formation from bone marrow mesenchymal stem cells by amplifying the effects of BMP-2 on SMAD signaling. *PloS one*. 12 (5). Art. no. e0178158. pp. 1–14. 10.1371/journal.pone.0178158
14. Maeno, S., Niki, Y., Matsumoto, H., Morioka, H., Yatabe, T., Funayama, A., Toyama, Y., Taguchi, T. & Tanaka, J. (2005) The effect of calcium ion concentration on osteoblast viability, proliferation and differentiation in monolayer and 3D culture. *Biomaterials*. 26 (23). pp. 4847–4855. doi: 10.1016/j.biomaterials.2005.01.006
15. Lee, M.N., Hwang, H.-S., Oh, S.-H., Roshanzadeh, A., Kim, J.-W., Song, J.H., Kim, E.-S. & Koh, J.-T. (2018) Elevated extracellular calcium ions promote proliferation and migration of mesenchymal stem cells via increasing osteopontin expression. *Experimental & molecular medicine*. 50 (11). pp. 1–16. doi: 10.1038/s12276-018-0170-6
16. Müller, P., Bulnheim, U., Diener, A., Lüthen, F., Teller, M., Klinkenberg, E.-D., Neumann, H.-G., Nebe, B., Liebold, A., Steinhoff, G. & Rychly, J. (2008) Calcium phosphate surfaces promote osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *Journal of cellular and molecular medicine*. 12 (1). pp. 281–291. doi: 10.1111/j.1582-4934.2007.00103.x
17. Фриденштейн, А.Я. & Лурья, Е.А. (1980) *Клеточные основы кроветворного микроокружения* [Cellular basis of the hematopoietic microenvironment]. М.: Медицина.

18. Rodionova, N.V. (1989) *Funkcional'naya morfollogiya kletok v osteogeneze* [Functional morphology of cells in osteogenesis]. Moscow : Novukova dumka.
19. Omel'yanenko, N.P. & Sluckij, L.I. (2010) *Soedinitel'naya tkan' (gistofiziologiya i biohimiya)* [Connective tissue (histophysiology and biochemistry)]. Moscow : Izvestiya.
20. Anderson, H.C., Garimella, R. & Tague, S.E. (2005) The role of matrix vesicles in growth plate development and biomineralization. *Frontiers in Bioscience-Landmark (FBL)*. 10 (1). pp. 822–837. doi: 10.2741/1576
21. Nelson, T.J., Martinez-Fernandez, A. & Terzic, A. (2010) Induced pluripotent stem cells: developmental biology to regenerative medicine. *Nature Reviews Cardiology*. 7 (12). pp. 700–710. doi: 10.1038/nrcardio.2010.159
22. Weismann, P., Meyer, U., Plate, U. & Honling, H.Y. (2005). Aspects of collagen mineralisation in hard tissue formation. *International Review of Cytology*. 242. pp. 121–156. doi: 10.1016/S0074-7696(04)42003-8

Информация об авторах:

Прокопчук Анна Олеговна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела инновационных программ и проектов Национального исследовательского Томского государственного университета (Томск, Россия). E-mail: bio_1979@mail.ru

Железнякова Анастасия Антоновна – лаборант отдела инновационных программ и проектов Национального исследовательского Томского государственного университета (Томск, Россия). E-mail: stussyraikkonen@gmail.com

Сахарова Дарья Дмитриевна – магистрант 1-го курса Биологического института Национального исследовательского Томского государственного университета (Томск, Россия). E-mail: saharova14@bk.ru

Бородина Светлана Владимировна – заведующий виварием Биологического института Национального исследовательского Томского государственного университета (Томск, Россия). E-mail: Borodinasvetlana82@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors:

Prokopchuk Anna O., Cand.Sc. (Biology), senior researcher, department of innovation programs and projects, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: bio_1979@mail.ru

Zneleznyakova Anastasia A., Laboratory assistant, department of innovation programs and projects, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: stussyraikkonen@gmail.com

Sakharova Daria D., Student, Biological institute, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: saharova14@bk.ru

Borodina Svetlana V., Head of the vivarium, Biological institute, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: Borodinasvetlana82@mail.ru

The authors declares no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 25.11.2024; одобрена после рецензирования 03.12.2024; принята к публикации 06.12.2024

The article was submitted 25.11.2024; approved after reviewing 03.12.2024; accepted for publication 06.12.2024

Научная статья

УДК 678.8

doi: 10.17223/29491665/7/6

Получение и исследование функциональных характеристик волокнистых материалов на основе поливинилового спирта, наполненных хлорамфениколом

Алена Вячеславовна Жилиева¹, Рустам Талгатович Садыков²,
Дарья Николаевна Лыткина³, Ирина Александровна Курзина⁴

^{1, 2, 3, 4} *Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия*

¹ *alyona.zva7736@gmail.com*

² *nate_river_2017@mail.ru*

³ *darya-lytkina@yandex.ru*

⁴ *kurzina99@mail.ru*

Аннотация. Работа посвящена получению волокнистых материалов на основе поливинилового спирта с добавлением хлорамфеникола. Методом варьирования концентрации ПВС установлено, что средняя толщина волокон закономерно растет с увеличением концентрации раствора ПВС. Значение краевого угла смачивания волокон свидетельствует о проявляемых гидрофильных свойствах поверхности. Общая поверхностная энергия полученных материалов уменьшается с увеличением содержания хлорамфеникола в образцах. Данные образцы проявляют высокую антибактериальную активность в отношении грамотрицательных бактерий *E. Coli*.

Ключевые слова: поливиниловый спирт, хлорамфеникол, электроформование, волокнистые материалы

Благодарности: исследования были поддержаны Министерством науки и высшего образования (FSWM-2020-0037).

Для цитирования: Жилиева А.В., Садыков Р.Т., Лыткина Д.Н., Курзина И.А. Получение и исследование функциональных характеристик волокнистых материалов, на основе поливинилового спирта, наполненных хлорамфениколом // Технологии безопасности жизнедеятельности. 2024. № 7. С. 46–52. doi: 10.17223/29491665/7/6

Original article

doi: 10.17223/29491665/7/6

Preparation and study of the functional characteristics of fibrous materials based on polyvinyl alcohol, filled with chloramphenicol

Alena V. Zhilyaeva¹, Rustam Talgatovich Sadykov²,
Daria Nikolaevna Lytkina³, Irina Aleksandrovna Kurzina⁴

^{1, 2, 3, 4} *National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia*

¹ *alyona.zva7736@gmail.com*

² *nate_river_2017@mail.ru*

³ *darya-lytkina@yandex.ru*

⁴ *kurzina99@mail.ru*

Abstract. The work is devoted to obtaining fiber materials based on polyvinyl alcohol with the addition of chloramphenicol. By the method of varying the concentration of PVA, it was found that the average thickness of fibers naturally increases with increasing concentration of PVA solution. The value of marginal wetting angle of the fibers indicates the hydrophilic surface properties exhibited. The total surface energy of the obtained materials decreases with increasing chloramphenicol content in the sample. Samples of fiber materials containing chloramphenicol in their composition show high antibacterial activity against Gram-negative bacteria *E. Coli*.

Keywords: polymers, polyvinyl alcohol, chloramphenicol, electroforming, fiber materials

Acknowledgments: research was supported by the Ministry of Science and Higher Education (FSWM-2020-0037).

For citation: Zhilyaeva, A.V., Sadykov, R.T., Lytkina, D.N. & Kurzina, I.A. (2024) Preparation and study of the functional characteristics of fibrous materials based on polyvinyl alcohol, filled with chloramphenicol. *Tekhnologii bezopasnosti zhiznedeyatel'nosti – Life Safety / Security Technologies*. 7. pp. 46–52. (In Russian). doi: 10.17223/29491665/7/6

Введение

Применение волокнистых материалов в медицине становится все более значимым и перспективным направлением исследований в тканевой инженерии, биомедицине, производстве медицинских изделий и т.д. Такие материалы могут быть адаптированы под специфические нужды медицинской практики. Их применение позволяет разрабатывать прогрессивные покровные материалы и имплантаты с высокой степенью эффективности и совместимости с биологической средой. Это расширяет возможности в области диагностики и терапии множества патологий и травм.

Характеристики получаемого композитного волокнистого материала определяются выбором и соотношением исходных компонентов, их взаимодействием, типом и расположением волокон в наполнителе, методом, условиями производства и другими важными факторами [1]. Токсиколого-гигиенические исследования волокнистых материалов позволяют оценить их воздействие на организм человека и окружающую среду, что является важным аспектом при разработке новых медицинских изделий. Кожа человека играет ключевую роль в защите от инфекций, вызванных различными бактериями. Она является одним из наиболее уязвимых органов, подверженных различным повреждениям от механических ударов, тепла, холода и химических веществ. Такие повреждения могут привести к появлению ран, процесс заживления которых требует участия определенных клеток и факторов роста. Основная цель использования биоматериалов заключается в закрытии раны, ускорении процесса заживления и облегчении боли [2]. Благодаря своему уникальному терапевтическому потенциалу, биологически активные волокна для медицинского применения способны стимулировать защитные механизмы организма и одновременно служить основой для создания инновационных хирургических швов, эндопротезов для мягких тканей, кровеносных сосудов и раневых повязок [3].

Поливиниловый спирт широко используется для синтеза полимерных нанокомпозитов; благодаря таким характеристикам, как растворимость в воде, высокая прозрачность и нетоксичность, структура ПВС близка к кристаллической. Вследствие высокой поверхностной стабильности, наличия хелатирующих свойств, низкой адсорбции белка он является идеальным выбором для обеспечения эффективной транспортировки активных компонентов и поддержания их стабильности в процессе адресной доставки лекарств [4–6].

Хлорамфеникол (ХЛ) – антибиотик, антибактериальное и противовоспалительное средство широкого спектра действия. Механизм его бактерицидного дей-

ствия связан с нарушением синтеза белка в микробной клетке на стадии переноса аминокислот тРНК на рибосомы [7]. Антибактериальная активность хлорамфеникола позволяет использовать его для производства, например, раневых повязок.

Процесс получения волокон всегда включает три обязательных этапа – превращение исходного материала в вязкую жидкость, формирование волокон и их застывание [8]. Электроформование (ЭФ) как метод получения волокон обладает рядом преимуществ по сравнению с другими технологиями. Данный метод позволяет использовать недорогие материалы, получать непрерывные нановолокна от субмикронных до нанометровых диаметров, а также сократить длительность процесса получения волокнистых материалов в промышленности. Одним из основных плюсов применения волокнистых материалов в системе доставки лекарств является их способность регулировать скорость и повышать эффективность высвобождения препаратов [9]. Контроль эффективности высвобождения препаратов достигается путем управления скоростью деградации волокон при помощи таких параметров, как молекулярный вес и распределение, пористость волокон и их состав.

Цель настоящего исследования – синтез и анализ свойств волокнистых материалов поливинилового спирта с добавлением хлорамфеникола.

Методика эксперимента

Для получения волокнистых материалов использовали сухой порошок поливинилового спирта (9002-89-5 (CAS) Sigma Aldrich), который растворяли в дистиллированной воде с добавлением спиртового раствора хлорамфеникола (3 мас.%) в массовых соотношениях: (55:45, 70:30, 85:15) при температуре 90°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч, волокнистые материалы получали методом ЭФ при подаче напряжения 25 кВ, расстоянии между фильерой и коллектором 15 см, температуре 25°C и скорости подачи раствора 3 мл/ч.

Спектры поверхностного слоя образцов волокнистых материалов регистрировали на ИК-Фурье спектрометре Nicolet 6700 (Thermo Scientific) и записывали с разрешением 4 см⁻¹ в интервале 400–4 000 см⁻¹ с использованием приставки НПВО. Поверхностное натяжение исследуемых образцов определяли на приборе Drop shape analyzer Cruss DSA25 при температуре 25°C на воздухе. Исследование морфологии образцов волокон методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) проводилось при помощи системы с электронным и сфокусированным пучками Quanta 200 3D при напряжении 5 кВ, увеличениях

1000, 2000, 5000 и 10000, а также с нанесением золотого покрытия методом магнетронного распыления. Определение кинетики выхода хлорамфеникола в волокнистых материалах проводилось на УВИ-спектрофотометре СФ 2000 при $\lambda = 278$ нм; образцы помещали в физиологический раствор NaCl при концентрации 0,9 мас.%.

Для изучения влияния объекта исследования на грамотрицательную микрофлору в качестве тест-объектов использовали штамм кишечной палочки *Escherichia coli* ATCC 25922. В качестве отрицательного контроля (К-) применяли образцы ПВС. Жидкая среда для культивирования *Escherichia coli* – стандартная для данного тест-объекта – среда хлорамфеникола, содержащая пептон (10 г/л), дрожжевой экстракт (5 г/л), хлорид натрия (10 г/л). Инкубирование проводили в термостате в колбах Эрленмейера объемом 250 мл, в которые помещали 100 мл среды LB при температуре 37°C и выдерживали в течение 24 ч. Твердая среда для посева *Escherichia coli* – стандартная для данного тест-объекта – среда хлорамфеникола, содержащая пептон (10 г/л), дрожжевой экстракт (5 г/л), хлорид натрия (10 г/л), агар бактериологический (1,5 г/л) – 2% от объема.

Результаты и обсуждение

Определение параметров эксперимента было проведено путем подбора различных концентраций растворов ПВС (от 6 до 11 мас.%). Растворы, имеющие

концентрацию 6 и 7 мас.%, образовывали очень тонкие волокна и не обладали необходимой вязкостью для электроформования, раствор концентрации 11 мас.% был слишком вязким, что делало процесс практически невозможным за счёт низкой скорости выдавливания раствора. Наиболее подходящими были признаны образцы, в которых концентрация раствора поливинилового спирта составляла 8–10 мас.%.

В ходе исследования методом СЭМ было выявлено, что образцы волокон с концентрациями 8, 9 и 11 мас.% являются неоднородными и имеют различные агломераты, что говорит об их дефектности и не позволяет добиться повторяемого результата. Исследование морфологии образца волокон водного раствора ПВС концентрацией 10 мас.% показало, что образец является наиболее подходящим, так как имеет наименьшее количество дефектов. Изображение поверхности волокнистых материалов приведено на рис. 1. Для получения наполненных волокон был использован раствор ПВС, концентрация которого составляла 10 мас.%.

Средний диаметр волокон приведен в табл. 1, волокна являлись микроразмерными. С ростом концентрации ПВС происходит увеличение средней толщины волокон.

Были получены наполненные волокна со следующими массовыми соотношениями ПВС : ХЛ: 55:45; 70:30; 85:15.

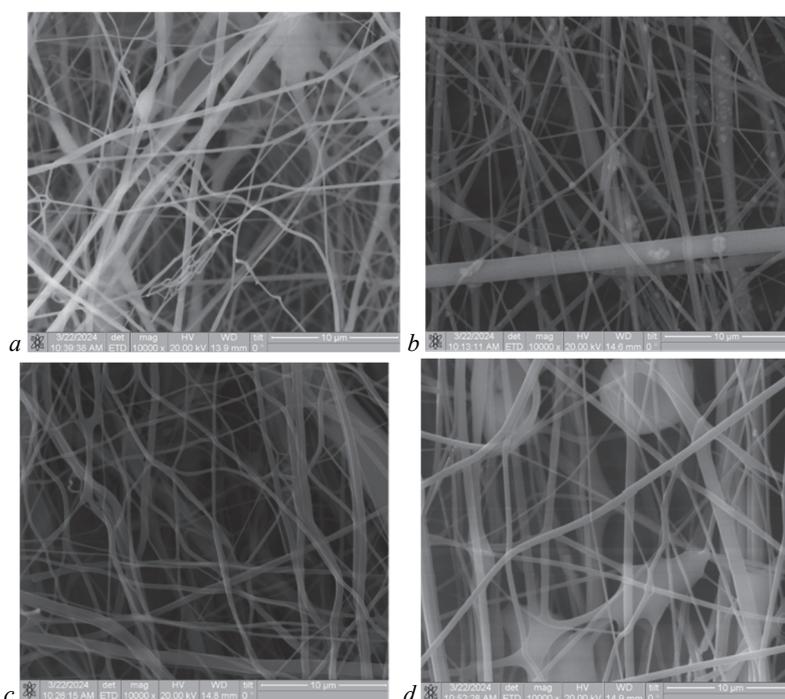


Рис. 1. Изображение поверхности волокнистых материалов водного раствора ПВС: а – 8 мас.%, б – 9 мас.%, с – 10 мас.%, д – 11 мас.%

Fig. 1. Surface image of fibrous materials of PVA aqueous solution a) 8 wt.%, b) 9 wt.%, c) 10 wt.%, d) 11 wt.%

Средний диаметр волокон, полученных из растворов ПВС различной концентрации

Образец ПВС	Средний диаметр волокон, мкм
8 мас.%	0,39
9 мас.%	0,41
10 мас.%	0,48
11 мас.%	0,51

Анализ ИК-спектров данных материалов показал, что в спектрах имеются полосы, характерные как для ПВС, так и для хлорамфеникола. В волокнистом материале присутствуют полосы поглощения в районе 3300 см^{-1} , которые указывают на валентные колебания связи О–Н, характерные для спиртов. Поглощение в районе 1450 см^{-1} относится к деформационным колебаниям связи CH_2 . Наблюдается полоса поглощения в области 2950 см^{-1} , что характерно для валентных колебаний связи С–Н. Кроме того, отмечена полоса поглощения в области 1050 см^{-1} , характерная для валентных колебаний связи С–О.

Полоса спектра в области 760 см^{-1} характерна для деформационных (маятниковых) колебаний метиле-

новых групп $-(\text{CH}_2)_n-$. В спектре наблюдаются полосы поглощения слабой интенсивности в области 1600 см^{-1} , которые относятся к валентным колебаниям С–С связей ароматического кольца. Поглощение в районе 1500 см^{-1} относится к деформационным колебаниям аминогрупп $-\text{NH}-$, принадлежащих хлорамфениколу. Полоса поглощения средней интенсивности в области 800 см^{-1} иллюстрирует валентные колебания связей С–Cl ХЛ.

Смещений или уникальных полос поглощения не обнаружено. Это свидетельствует о том, что образования новых химических связей между компонентами не происходит. ИК-спектры полученных волокнистых материалов представлены на рис. 2.

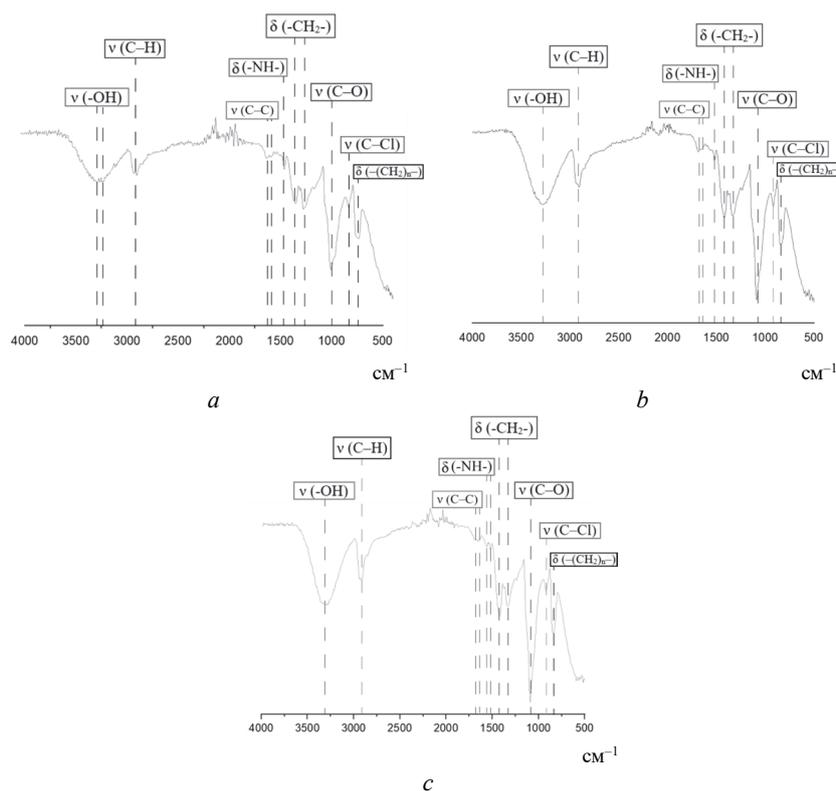


Рис. 2. ИК-спектры волокнистых материалов с различными соотношениями ПВС:ХЛ: а – 55 : 45; б – 70 : 30; в – 85 : 15

Fig. 2. IR spectra of fibrous materials: a – PVA:CHL (55:45); b – PVA:CHL (70:30); c – PVA:CHL (85:15)

Методом лежащей капли был определен краевой угол смачивания для образцов с различным содержанием хлорамфеникола (рис. 3, табл. 2). Анализ полу-

ченных волокнистых материалов с различным содержанием ХЛ показал, что поверхность данных материалов является гидрофильной.

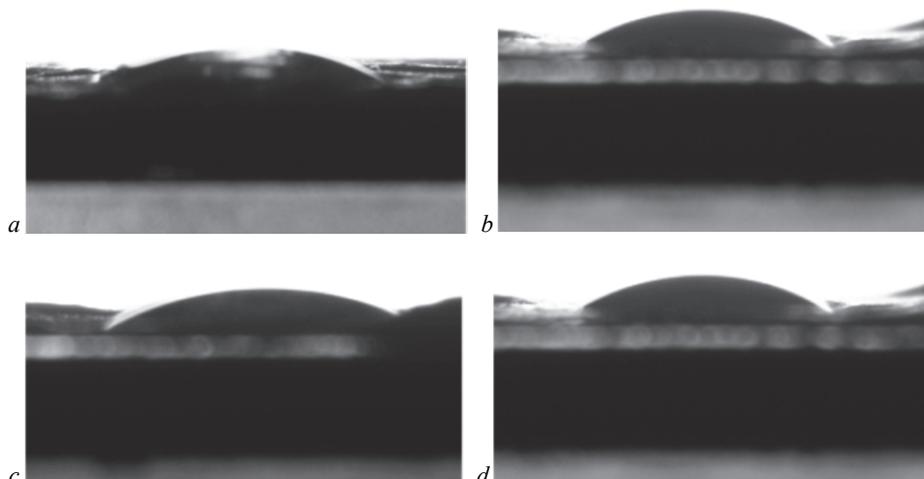


Рис. 3. Краевой угол смачивания для образцов с различными соотношениями ПВС:ХЛ: *a* – образец сравнения; *b* – 55:45; *c* – 70:30; *d* – 85:15

Fig. 3. Contact angle: *a* – comparison sample; *b* – PVA:CHL 55:45; *c* – PVA:CHL 70:30; *d* – PVA:CHL 85:15

Таблица 2

Краевой угол смачивания

Образцы с различным содержанием хлорамфеникола	Краевой угол смачивания, °
ПВС (образец сравнения)	22,80
55:45	34,48
70:30	26,73
85:15	29,99

Общая поверхностная энергия уменьшается при увеличении содержания хлорамфеникола, дисперсионная компонента увеличивается, а полярная – уменьшается, что говорит об уменьшении вклада водородных связей в структуре ПВС и увеличении Ван-дер-Ваальсовых сил за счёт взаимодействия с ХЛ (рис. 4).

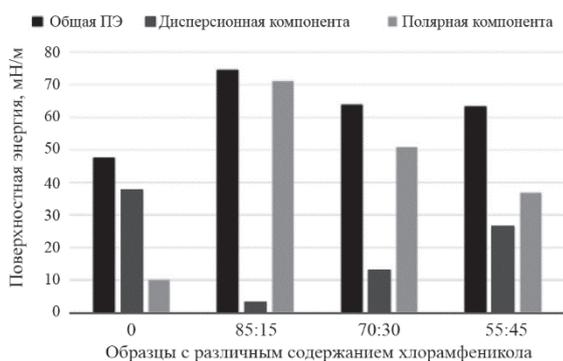


Рис. 4. Поверхностная энергия образцов с различным содержанием хлорамфеникола

Fig. 4. Surface energy of samples with different chloramphenicol contents

В результате исследования антибактериальных свойств было установлено, что все представленные

образцы проявили значительную активность в отношении грамотрицательной (*E. coli*) микрофлоры. Образец отрицательного контроля (ПВС) активности не проявил. Посторонней микрофлоры на питательной среде не выявлено: весь газон и колонии по морфологическим признакам отнесены к тест-объектам. Диаметр зоны подавления роста бактерий увеличивался при увеличении содержания хлорамфеникола (табл. 3).

Таблица 3

Результаты изучения антибактериальной активности

Образец с различными соотношениями ПВС:ХЛ	Диаметр зоны подавления роста <i>E. coli</i> , мм
ПВС (образец сравнения)	Антибактериальной активности не выявлено
55:45	46,4 ± 0,4
70:30	45,2 ± 0,5
85:15	43,1 ± 0,3

Методом УФ-спектроскопии для хлорамфеникола построена калибровочная кривая (рис. 5), расчёт концентраций выхода ХЛ рассчитан по следующему уравнению:

$$D = 2,7868C,$$

где *D* – оптическая плотность; *C* – концентрация остаточного вещества.

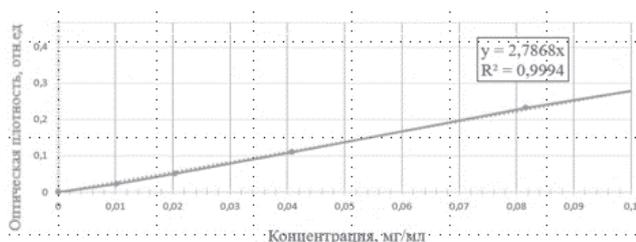


Рис. 5. Калибровочная кривая для ХЛ

Fig. 5. Calibration curve for CHL

Концентрацию хлорамфеникола регистрировали каждый час в течение первых 5 ч, а затем – через 10, 24 и 48 ч (рис. 6).

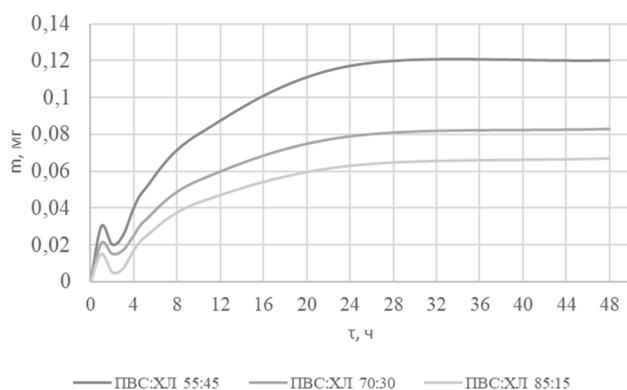


Рис. 6. Кинетика выхода хлорамфеникола из волокнистых материалов с различными соотношениями ПВС:ХЛ при выдерживании в физрастворе

Fig. 6. Kinetics of CHL yield from fibrous materials PVA:CHL 55: 45, PVA:CHL 70:30, PVA:CHL 85:15 when kept in saline

Наблюдается, что закономерно наибольший выход вещества из волокон в момент времени показывают образцы с наибольшей исходной концентрацией хлорамфеникола. На всех кривых мы можем наблюдать, что в первые сутки ХЛ выделяется скачкообразно, это может быть связано с его выходом в физраствор с поверхностного слоя волокон; в после-

дующие часы отмечен постепенный выход ХЛ с достижением плато после 24 ч выдерживания образцов в физрастворе.

Выводы

Введение в состав волокон хлорамфеникола способствует появлению новых свойств волокнистого материала на основе поливинилового спирта: антибактериальной активности и гидрофильных свойств поверхности.

Использование различных концентраций поливинилового спирта показало, что наиболее подходящим образцом являются волокна с концентрацией ПВС 10 мас.%, так как имеют наименьшее количество дефектов, что способствует наилучшей воспроизводимости. Наиболее сильное влияние на дефектность получаемых образцов оказывает динамическая вязкость: с увеличением концентрации раствор становится более вязким, что ведет к большей весовой воспроизводимости процесса. Средняя толщина волокон составила 0,39–0,51 мкм в соответствии с ростом концентрации растворов. Поверхность полученных волокнистых материалов проявляет гидрофильные свойства, величина краевого угла смачивания для всех образцов варьировала от 22,80 до 34,48°. Это свойство может быть полезно для создания материалов, которые лучше удерживают влагу или способствуют более эффективному взаимодействию с жидкостями. Образцы с различными соотношениями ПВС:ХЛ (55:45,

70:30, 85:15) проявляют высокую антибактериальную активность в отношении грамотрицательных бактерий кишечной палочки (*E. coli*). Практический выход хлорамфеникола в образцах через 24 ч менялся в соответствии с увеличением содержания лекарственного средства. Выход продукта является количественным, эффективным и достаточным для дальнейшей разработки данных образцов в качестве антибактериальных покровных материалов.

Список источников

1. Основы выбора компонентов для волокнистых полимерных композитов // ПластЭксперт URL: <https://e-plastic.ru/specialistam/composite/osnovnye-principy-polucheniya-voлокнистыkh-polimernykh-kompozitov/>
2. Fraga G.N., Dragunski D.C., Vilsinski B.H., Azevedo C. K.S., Wiggers H.J., Faria M.G.I., Caetano J., Costa M.R., Zanuto V.S., Rossin A.R.S., Gibin M.S. Dressings produced from PVA nanofibers containing chloramphenicol // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 2023. Vol. 674. Art. no. 131760. P. 1–19.
3. Zhukovskii V.A. Current Status and Prospects for Development and Production of Biologically Active Fibre Materials for Medical Applications // *Fibre Chemistry*. 2005. Vol. 37, № 5. P. 352–354.
4. Rivera-Hernández G., Antunes-Ricardo M., Martínez-Morales P., Sanchez M.L. Polyvinyl alcohol based-drug delivery systems for cancer treatment // *International Journal of Pharmaceutics*. 2021. Vol. 600. P. 120478.
5. Coufi N., Porfire A., Iovanov R., Crişan A.G., Iurian S., Casian T., Tomuţi I. Polyvinyl Alcohol, a Versatile Excipient for Pharmaceutical 3D Printing // *Polymers*. 2024. Vol. 16, № 4. P. 517. doi: 10.3390/polym16040517
6. Muppalaneni S., Omidian H., Muppalaneni S. Polyvinyl alcohol in medicine and pharmacy: a perspective // *Journal of Developing Drugs*. 2013. Vol. 2, № 3. P. 1–5. doi: 10.4172/2329-6631.1000112
7. Хлорамфеникол // Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России». URL: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/207>
8. Зыкова М.В., Жолобова Г.А., Прищепова О.Ф. Органическая химия. Пространственное строение органических соединений : учеб. пособие. Томск : Изд-во СибГМУ, 2016. 86 с.

9. Sa'adon S., Abd Razak S. I., Ismail A. E., Fakhruddin K. Drug-loaded poly-vinyl alcohol electrospun nanofibers for transdermal drug delivery: Review on factors affecting the drug release // *Procedia Computer Science*. 2019. Vol. 158. P. 436–442.

References

1. Fundamentals of selection of components for fibrous polymer composites. *PlastExpert*: – URL: <https://e-plastic.ru/specialistam/composite/osnovnye-principy-polucheniya-voлокnistykh-polimernykh-kompozitov/>
2. Fraga, G.N., Dragunski, D.C., Vilsinski, B.H., Azevedo, C.K.S., Wiggers, H.J., Faria, M.G.I., Caetano, J., Costa, M.R., Zanuto, V.S., Rossin, A.R.S. & Gibin, M.S. (2023) Dressings produced from PVA nanofibers containing chloramphenicol. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 674. Art. no. 131760. pp. 1–19.
3. Zhukovskii, V.A. (2005) Current Status and Prospects for Development and Production of Biologically Active Fibre Materials for Medical Applications. *Fibre Chemistry*. 37 (5). pp. 352–354.
4. Rivera-Hernández, G., Antunes-Ricardo, M., Martínez-Morales, P. & Sanchez, M.L. (2021) Polyvinyl alcohol based-drug delivery systems for cancer treatment. *International Journal of Pharmaceutics*. 600. pp. 120478.
5. Couți, N., Porfire, A., Iovanov, R., Crișan, A.G., Iurian, S., Casian, T. & Tomuță, I. (2024) Polyvinyl Alcohol, a Versatile Excipient for Pharmaceutical 3D Printing. *Polymers*. 16 (4). pp. 517. doi: 10.3390/polym16040517
6. Muppalaneni, S., Omidian, H. & Muppalaneni, S. (2013) Polyvinyl alcohol in medicine and pharmacy: a perspective. *Journal of Developing Drugs*. 2 (3). pp. 1–5. doi: 10.4172/2329-6631.1000112
7. Chloramphenicol description. *Vidal Handbook "Medicines in Russia"*: URL: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/207>
8. Zyкова, M.V., Zholobova, G.A. & Prischepova, O.F. (2016) *Organicheskaya himiya. Prostranstvennoe stroenie organicheskikh soedinenij* [Organic Chemistry. Spatial structure of organic compounds: a tutorial]. Tomsk: Publishing house of Siberian State Medical University.
9. Sa'adon, S., Abd Razak, S.I., Ismail, A.E. & Fakhruddin, K. (2019) Drug-loaded poly-vinyl alcohol electrospun nanofibers for transdermal drug delivery: Review on factors affecting the drug release. *Procedia Computer Science*. 158. pp. 436–442.

Информация об авторах:

Жильяева Алена Вячеславовна – магистрант химического факультета Национального исследовательского Томского государственного университета (Томск, Россия). E-mail: alyona.zva7736@gmail.com

Садыков Рустам Талгатович – аспирант химического факультета Национального исследовательского Томского государственного университета, младший научный сотрудник отдела новые материалы для электротехнической и химической промышленности (Томск, Россия). E-mail: nate_river_2017@mail.ru

Лыткина Дарья Николаевна – кандидат технических наук, доцент кафедры природных соединений, фармацевтической и медицинской химии Национального исследовательского Томского государственного университета (Томск, Россия). E-mail: darya-lytkina@yandex.ru

Курзина Ирина Александровна – доктор физико-математических наук, доцент, заведующая кафедрой природных соединений, фармацевтической и медицинской химии Национального исследовательского Томского государственного университета (Томск, Россия). E-mail: kurzina99@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors:

Zhilyaeva Alena V., Master's student, chemical department, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: alyona.zva7736@gmail.com

Sadykov Rustam T., Postgraduate student, chemical department, National Research Tomsk State University, junior researcher of the department of new materials for electrical and chemical industry (Tomsk, Russian Federation). E-mail: nate_river_2017@mail.ru

Lytkina Daria N., Cand.Sc. (Engineering), assistant professor of the department of natural compounds, pharmaceutical and medical chemistry, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: darya-lytkina@yandex.ru

Kurzina Irina A., Dr.Sc. (Physics and Mathematics), associate professor, head of the department of natural compounds, pharmaceutical and medical chemistry, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: kurzina99@mail.ru

The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 25.11.2024; одобрена после рецензирования 02.12.2024; принята к публикации 06.12.2024

The article was submitted 25.11.2024; approved after reviewing 02.12.2024; accepted for publication 06.12.2024

Научная статья
УДК 546.05
doi: 10.17223/29491665/7/7

Оценка безопасности применения бикомпонентных наночастиц оксид меди/феррит меди в качестве противообрастающих компонентов

Людмила Юрьевна Иванова¹, Ольга Владимировна Бакина², Елена Алексеевна Глазкова³,
Наталья Валентиновна Сваровская⁴, Анастасия Эдуардовна Яфаева⁵,
Александр Борисович Ворожцов⁶, Марат Израильевич Лернер⁷

^{1, 2, 3, 4, 5, 7} Институт физики прочности и материаловедения СО РАН, Томск, Россия
^{6, 7} Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия

¹ li860701@gmail.com

² ovbakina@ispms.tsc.ru

³ eagl@ispms.tsc.ru

⁴ nsvs@ispms.tsc.ru

⁵ yafaeva98@mail.ru

⁶ abv1953@mail.ru

⁷ lerner@ispms.tsc.ru

Аннотация. Статья посвящена синтезу и оценке безопасности применения бикомпонентных наночастиц $\text{CuO/CuFe}_2\text{O}_4$, полученных электрическим взрывом двух проволок в кислородосодержащей атмосфере. Средний размер наночастиц составил 86 ± 3 нм, зета-потенциал в воде – около 40 мВ при pH = 7. Наночастицы $\text{CuO/CuFe}_2\text{O}_4$ обладали высокой противообрастающей активностью как под действием видимого света, так и в темноте. Сокращение количества тестовых пленкообразующих бактерий *S. aureus* и *P. aeruginosa* на поверхности достигало 100% после 6 ч экспозиции. Кроме того, наночастицы $\text{CuO/CuFe}_2\text{O}_4$ не обладали острой токсичностью в отношении чувствительных гидробионтов в исследуемых концентрациях.

Ключевые слова: электрический взрыв проволок, феррит меди; оксид меди; бикомпонентные наночастицы, противообрастающие агенты

Благодарности: исследование выполнено за счет проекта государственного задания ИФПМ СО РАН FWRW-2021-0007.

Для цитирования: Иванова Л.Ю., Бакина О.В., Глазкова Е.А., Сваровская Н.В., Яфаева А.Э., Ворожцов А.Б., Лернер М.И. Оценка безопасности применения бикомпонентных наночастиц оксид меди-феррит меди в качестве противообрастающих компонентов // Технологии безопасности жизнедеятельности. 2024. № 7. С. 53–58. doi: 10.17223/29491665/7/7

Original article
doi: 10.17223/29491665/7/7

Safety assessment of bicomponent copper oxide-copper ferrite nanoparticles as antifouling agents

Ludmila Y. Ivanova¹, Olga V. Bakina², Elena A. Glazkova³, Natalia V. Svarovskaya⁴,
Anastasia E. Yafaeva⁵, Alexandr B. Vorozhtsov⁶, Marat I. Lerner⁷

^{1, 2, 3, 4, 5, 7} Institute of Strength Physics and Materials Science of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

^{6, 7} National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation

¹ li860701@gmail.com

² ovbakina@ispms.tsc.ru

³ eagl@ispms.tsc.ru

⁴ nsvs@ispms.tsc.ru

⁵ yafaeva98@mail.ru

⁶ abv1953@mail.ru

⁷ lerner@ispms.tsc.ru

Abstract. This article is about the synthesis and safety assessment of bicomponent $\text{CuO/CuFe}_2\text{O}_4$ nanoparticles obtained by electrical explosion of two wires in an oxygen-containing atmosphere. The average particle size was 86 ± 3 nm and the

zeta potential in water was about 40 mV at pH=7. CuO/CuFe₂O₄ nanoparticles had high antifouling activity both under visible light irradiation and in the dark. The reduction of test biofilm-forming bacteria *S. aureus* and *P. aeruginosa* on the surface was 100% after 6 hours of exposure. In addition, CuO/CuFe₂O₄ nanoparticles had no acute toxicity to sensitive hydrobionts.

Keywords: electric explosion of wires, copper ferrite; copper oxide; bicomponent nanoparticles, antifouling agents

Acknowledgements: The study was carried out at the expense of the project of the state assignment of IFPMS SB RAS FWRW-2021-0007.

For citation: Ivanova, L.Y., Bakina, O.V., Glazkova, E.A., Svarovskaya, N.V., Yafaeva, A.E., Vorozhtsov, A.B. & Lerner, M.I. (2024) Safety assessment of bicomponent copper oxide-copper ferrite nanoparticles as antifouling agents. *Tekhnologii bezopasnosti zhiznedeyatel'nosti – Life Safety / Security Technologies*. 7. pp. 53–58. (In Russian). doi: 10.17223/29491665/7/7

Введение

В настоящее время нанотехнологии играют жизненно важную роль в медицине, сельском хозяйстве, пищевой промышленности, биотехнологии, электронике, технологиях очистки воды и борьбы с биологическим обрастанием [1]. За период с 2005 по 2020 г. производство наночастиц (НЧ) возросло более чем в 90 раз [2]. Такой интенсивный процесс может сопровождаться значительным ростом концентрации в окружающей среде НЧ (от нано- до микрограмм) [3] и их наноразмерных отходов [4].

В настоящей работе описан процесс синтеза НЧ CuO/CuFe₂O₄, обладающих противообрастающей активностью; в экспериментах *in vitro* исследована их биологическая безопасность в отношении равноресничных инфузорий *Paramecium caudatum* Ehrenberg и одноклеточной зеленой водоросли *Chlorella vulgaris* Beijer.

Противообрастающие покрытия, содержащие биоциды, в настоящее время являются наиболее надежным способом предотвращения биологического обрастания [5]. После запрещения токсичных для окружающей среды металлоорганических покрытий, содержащих свинец, ртуть и олово [6], исследования и поиск новых эффективных биоцидных материалов стал значимой научной проблемой, которая еще ждет своего решения. Особое внимание уделяется так называемым «экологически чистым» биоцидам с низкой токсичностью. Феррит меди (CuFe₂O₄) привлекает внимание исследователей благодаря низкой токсичности, химической и термической стойкости, уникальным магнитным, электрическим, магнитооптическим, газочувствительным, электрохимическим и каталитическим свойствам [7]. По сравнению с другими наночастицами ферриты меди наиболее экологически безопасны [8]. Важной характеристикой таких частиц является их способность генерировать короткоживущие активные формы кислорода (АФК) при облучении видимым светом. Ранее нами уже было показано, что бicomponentные НЧ

CuO/CuFe₂O₄ обладают значительной противообрастающей активностью, в том числе и в составе покрытий [9, 10].

При попадании НЧ в окружающую среду происходят различные физические, химические и биологические превращения, включающие их растворение, агрегацию и адсорбцию [11, 12], на которые влияют внешние условия окружающей среды, такие как pH, температура, свет и др. [13]. Поскольку водоемы являются важными поглотителями НЧ, при экспозиции противообрастающих покрытий судов и сооружений [14, 15] особое внимание необходимо уделять безопасности НЧ именно в водной среде.

Все выбранные гидробионты являются одноклеточными эукариотическими организмами и широко применяются в качестве модели острой токсичности.

Материалы и методы

Наночастицы синтезировали методом электрического взрыва двух проволок (ЭВП) на установке УДП-2 (оборудование компании «Передовые порошковые технологии», Томск, Россия) в кислородсодержащей атмосфере (80% об. Ar + 20% об. O₂). Для синтеза бicomponentных НЧ одиночные металлические проволоки меди и железа предварительно скручивали между собой. Содержание кислорода было выбрано опытным путем, при данном соотношении не наблюдалось горения полимерной изоляции камеры. Как показали экспериментальные исследования химического состава, такого соотношения было достаточно для полного окисления металлических НЧ. Для синтеза НЧ выбраны следующие параметры взрыва: энергия, введенная в проводник, по отношению к энергии сублимации диспергируемых металлов находилась в диапазоне $0,6 \leq E/E_c \leq 3,8$, при взрыве поддерживалось постоянное давление газовой среды, которое в зависимости от газа составляло $10^5 - 15 \times 10^5$ Па (табл. 1). В результате были получены бicomponentные НЧ CuO/CuFe₂O₄ в виде порошка черного цвета.

Условия синтеза и соотношение компонентов в образцах НЧ Cu-Fe

Образец	d_{Cu} , мм	d_{Fe} , мм	l , мм	w_{Cu} (%), расч.		w_{Fe} (%)		U , кВ	C , мкФ
				мас. %	ат. %	мас. %	ат. %		
CuO/CuFe ₂ O ₄	0,30	0,20	65	71,9	69,3	28,1	30,7	34	1,6

Исследование фазового состава проводили методом рентгеновской дифракции с использованием дифрактометра XRD-6000 (Shimadzu Corporation, Япония) с излучением Cu-K α , работающим при 40 кВ и 30 мА. Состав поверхности исследовали с помощью рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии (SPESCS Surface Nano Analysis GmbH, Берлин, Германия).

Противообращающую активность НЧ исследовали по ингибированию роста биопленок микропланшетным методом с окрашиванием биопленки красителем кристаллическим фиолетовым (планшетный фотометр Multiscan FC, США, длина волны $\lambda = 520$ нм). В качестве пленкообразующих бактерий использовали *S. aureus* ATCC 6538P и *P. aeruginosa* ATCC 9027. Для оценки вклада генерации АФК инкубирование биопленок с НЧ проводили в присутствии и отсутствии облучения видимым светом ($\lambda = 500-520$ нм).

Для исследования токсичности НЧ по отношению к гидробионтам в экспериментах *in vitro* использовали стандартный тест, основанный на определении чувствительности равноресничных инфузорий *Paramecium caudatum* Ehrenberg и одноклеточной зеленой водоросли *Chlorella vulgaris* Beijer к наличию в среде наночастиц. Метод исследования основан на измерении оптической плотности тест-культуры (СФ-2000, Россия) после культивирования в контрольных и опытных средах. Резистентность гидробионтов оценивали по верхнему пределу концентраций НЧ, вызывающих 50%-ное ингибирование тест-реакций организма L(E)C₅₀ по сравнению с контролем.

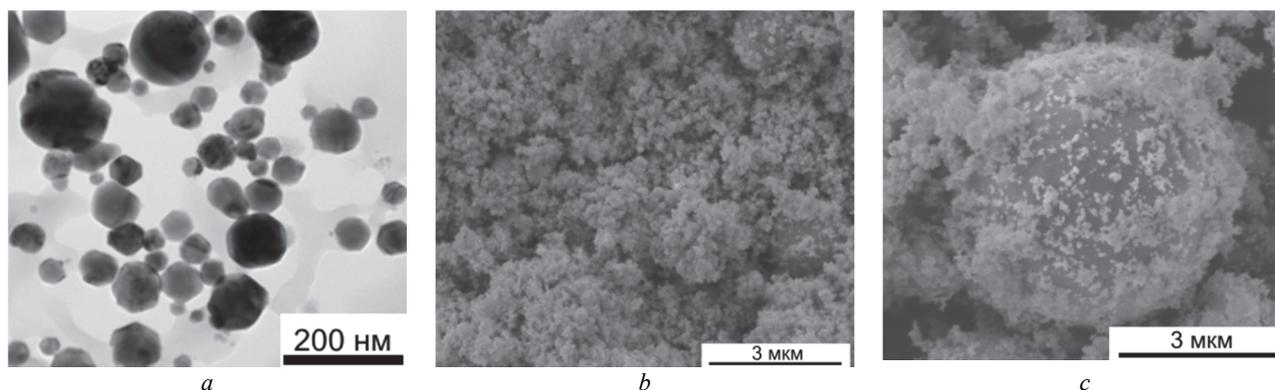


Рис. 2. Электронно-микроскопические изображения НЧ CuO/CuFe₂O₄: а – ПЭМ-изображение; б, с – СЭМ-изображения

Fig. 2. Electron microscopic images of CuO/CuFe₂O₄ nanoparticles: (a) a TEM image; (b), (c) SEM images

Наиболее мелкие частицы имели слабую огранку. По данным сканирующей электронной микроскопии (СЭМ), в образце встречались крупные агломераты

Результаты и обсуждение

В результате электрического взрыва проволочек меди и железа образовывалась фаза CuFe₂O₄ со структурой шпинели, CuO с примесью Cu₂O (рис. 1).

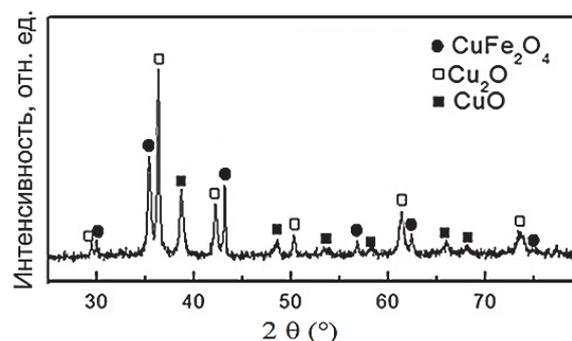


Рис. 1. Дифрактограмма НЧ CuO/CuFe₂O₄

Fig. 1. Diffractograms of CuO/CuFe₂O₄ nanoparticles

Дифракционные пики соответствовали граням кубической структуры шпинели CuFe₂O₄, что хорошо согласовывалось с опубликованными ранее данными по получению ферритов шпинельного типа. Проведенная по результатам фазового анализа количественная оценка содержания феррита меди в НЧ показала, что значение данной фазы достигает 10 ат. %. При исследовании микроструктуры наночастиц CuO/FeCuO методами электронной микроскопии установлено, что они имели близкую к сферической форму и размер частиц в диапазоне 10–200 нм (рис. 2, а).

размером до 3 мкм (см. рис. 2, с). Данные ЭДС анализа показали, что Cu, Fe и O распределены в частицах равномерно (рис. 3).

Полученный образец имел нормальное логарифмическое распределение частиц по размерам, средний размер составил 86 ± 3 нм.

Дзета-потенциал НЧ $\text{CuO}/\text{CuFe}_2\text{O}_4$ изменялся от ~ 48 мВ в кислой среде до ~ 35 мВ в щелочной среде. При значении pH 7–7,2 НЧ заряжены положительно, изоэлектрическая точка их водной суспензии составляла 9,38.

Наличие положительного дзета-потенциала НЧ в воде будет способствовать их взаимодействию с отрицательно заряженными микробными клетками.

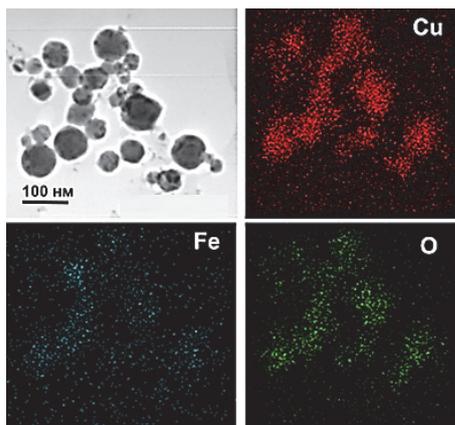


Рис. 3. Электронно-микроскопическое изображение в режиме картирования НЧ $\text{CuO}/\text{CuFe}_2\text{O}_4$

Fig. 3. Electron microscopic image in mapping mode of CuO nanoparticles

На основе проведенных исследований противообрастающей активности НЧ установлено, что НЧ $\text{CuO}/\text{CuFe}_2\text{O}_4$ подавляли жизнеспособность биопленок всех исследуемых штаммов микроорганизмов при освещении видимым светом. Сокращение количества бактерий на поверхности (R) достигало 100% после 6 ч экспозиции. При этом НЧ обладали активностью также в темноте, что обусловлено присутствием CuO в их составе. В основе механизма действия оксида меди – не только генерация АФК, но и повреждение мембраны микробных клеток за счет связывания мембранных белков с ионами Cu^{2+} [16].

Для оценки токсичности НЧ были использованы равноресничные инфузории *Paramecium caudatum*

Ehrenberg и одноклеточные зеленые водоросли *Chlorella vulgaris* Beijer. Водные беспозвоночные и водоросли считаются полезными индикаторами в токсикологии и мониторинге водной среды [17]. Количественные результаты биотестирования и значения индексов токсичности исследованных наночастиц приведены в табл. 2.

Таблица 2
Результаты биотестирования $\text{CuO}/\text{CuFe}_2\text{O}_4$

$L(E)C_{50}$, г/дм ³	Параметры и величина (% к контролю) максимальной чувствительности тест-культуры к НЧ	Оценка острой токсичности
<i>Paramecium caudatum</i> Ehrenberg		
5,370	На $72,3 \pm 1,8$ % снижение оптической плотности в ДС $10,0$ г/дм ³	Острая токсичность отсутствует
<i>Chlorella vulgaris</i> Beijer		
5,240	На $43,0 \pm 0,8$ % снижение оптической плотности в ДС $50,0$ г/дм ³	Острая токсичность отсутствует

Выводы

1. Электрический взрыв железной и медной проволоки в кислородосодержащей атмосфере позволяет синтезировать наночастицы $\text{CuO}/\text{CuFe}_2\text{O}_4$ со средним размером 86 ± 3 нм и положительным дзета-потенциалом.

2. Наночастицы $\text{CuO}/\text{CuFe}_2\text{O}_4$ продемонстрировали высокую противообрастающую активность под действием видимого света и в темноте, а также низкую токсичность.

3. Подавление жизнедеятельности бактерий в присутствии НЧ $\text{CuO}/\text{CuFe}_2\text{O}_4$ осуществляется в соответствии с такими механизмами, как 1) фотокаталитическая генерация активных форм кислорода и 2) высвобождение ионов меди. Такое антимикробное действие наночастиц будет препятствовать формированию резистентных штаммов микроорганизмов.

Наночастицы $\text{CuO}/\text{CuFe}_2\text{O}_4$ не обладали острой токсичностью в отношении чувствительных гидробионтов в исследуемых концентрациях.

Список источников

1. El-Kady M.M., Ansari I., Arora C., Rai N., Soni S., Verma D.K., Mahmoud A.E.D. Nanomaterials: A comprehensive review of applications, toxicity, impact, and fate to environment // Journal of Molecular Liquids. 2023. Vol. 370. Art. no. 121046. P. 1–22. doi: 10.1016/j.molliq.2022.121046
2. Ghosh S., Sadhu A., Mandal A.H., Biswas J.K., Sarkar D., Saha S. Copper Oxide Nanoparticles as an Emergent Threat to Aquatic Invertebrates and Photosynthetic Organisms: A Synthesis of the Known and Exploration of the Unknown // Current Pollution Reports. 2024. Vol. 11 (1). P. 1–24. doi: 10.1007/s40726-024-00334-6
3. Sun T.Y., Gottschalk F., Hungerbühler K., Nowack B. Comprehensive probabilistic modelling of environmental emissions of engineered nanomaterials // Environmental pollution. 2014. Vol. 185. P. 69–76. doi: 10.1016/j.envpol.2013.10.004
4. Dube E., Okuthe G.E. Engineered nanoparticles in aquatic systems: Toxicity and mechanism of toxicity in fish // Emerging Contaminants. 2023. Vol. 9 (2). Art. no. 100212. P. 1–10. doi: 10.1016/j.emcon.2023.100212
5. Koutsafitis A., Aoyama I. Toxicity of four antifouling biocides and their mixtures on the brine shrimp *Artemia salina* // Science of the Total Environment. 2007. Vol. 387 (1-3). P. 166–174. doi: 10.1016/j.scitotenv.2007.07.023

6. Callow J.A., Callow M.E. Trends in the development of environmentally friendly fouling-resistant marine coatings // *Nature communications*. 2011. Vol. 2 (1). Art. no. 244. P. 1–10. doi: 10.1038/ncomms1251 (2011)
7. Subha A., Shalini M.G., Sahu B., Sahoo S.C. Structural transformation and magnetic properties of copper ferrite nanoparticles prepared by sol–gel method // *Journal of Materials Science: Materials in Electronics*. 2018. Vol. 29. P. 20790–20799. doi: 10.1007/s10854-018-0221-8
8. Akbar Hosseini S. Low-cost and eco-friendly viable approach for synthesis of thulium doped copper ferrite nanoparticles using starch // *Journal of materials science: Materials in electronics*. 2016. Vol. 27. P. 7433–7437. doi: 10.1007/s10854-016-4719-7
9. Glazkova E.A., Bakina O.V., Rodkevich N.G., Mosunov A.A., Vornakova E.A., Chzhou V.R., Lerner M.I. Copper ferrite/copper oxides (I, II) nanoparticles synthesized by electric explosion of wires for high performance photocatalytic and antibacterial applications // *Materials Science and Engineering: B*. 2022. Vol. 283. Art. no. 115845. P. 1–7. doi:10.1016/j.mseb.2022.115845
10. Glazkova E., Bakina O., Rodkevich N., Mosunov A., Evstigneev M., Evstigneev V., Lerner M. Antibacterial properties of PMMA functionalized with CuFe₂O₄/Cu₂O/CuO nanoparticles // *Coatings*. 2022. Vol. 12 (7). Art. no. 957. P. 1–13. doi: 10.3390/coatings12070957
11. Singh G., Thakur N., Kumar R. Nanoparticles in drinking water: Assessing health risks and regulatory challenges // *Science of the Total Environment*. 2024. Art. no. 174940. doi: 10.1016/j.scitotenv.2024.174940
12. Tao Z., Zhou Q., Zheng T., Mo F., Ouyang S. Iron oxide nanoparticles in the soil environment: Adsorption, transformation, and environmental risk // *Journal of Hazardous Materials*. 2023. Art. no. 132107. P. 1–17. doi: 10.1016/j.jhazmat.2023.132107
13. Corsi I., Bellingeri A., Eliso M.C., Grassi G., Liberatori G., Murano C., Bergami E. Eco-interactions of engineered nanomaterials in the marine environment: Towards an eco-design framework // *Nanomaterials*. 2021. Vol. 11 (8). Art. no. 1903. P. 1–31. doi: 10.3390/nano11081903
14. Kumar S., Ye, F., Dobretsov S., Dutta J. Nanocoating is a new way for biofouling prevention // *Frontiers in Nanotechnology*. 2021. Vol. 3. Art. no. 771098. P. 1–16. doi: 10.3389/fnano.2021.771098
15. Singh D., Rehman N., Pandey A. Nanotechnology: The Alternative and Efficient Solution to Biofouling in the Aquaculture Industry // *Applied Biochemistry and Biotechnology*. 2023. Vol. 195. P. 4637–4652. doi: 10.1007/s12010-022-04274-z
16. Thakur S., Shandilya M., Thakur S., Sharma D.K. Growth mechanism and characterization of CuO nanostructure as a potent antimicrobial agent // *Surfaces and Interfaces*. 2020. Vol. 20. Art. no. 100551. P. 1–7. doi: 10.1016/j.surfin.2020.100551
17. Lu S., Wang N., Ma S., Hu X., Kang L., Yu Y. Parabens and triclosan in shellfish from Shenzhen coastal waters: bioindication of pollution and human health risks // *Environmental pollution*. 2019. Vol. 246. P. 257–263. doi: 10.1016/j.envpol.2018.12.002

References

1. El-Kady, M.M., Ansari, I., Arora, C., Rai, N., Soni, S., Verma, D.K. & Mahmoud, A.E. D. (2023) Nanomaterials: A comprehensive review of applications, toxicity, impact, and fate to environment. *Journal of Molecular Liquids*. 370. pp. 121046. doi: 10.1016/j.molliq.2022.121046
2. Ghosh, S., Sadhu, A., Mandal, A.H., Biswas, J.K., Sarkar, D., & Saha, S. (2024) Copper Oxide Nanoparticles as an Emergent Threat to Aquatic Invertebrates and Photosynthetic Organisms: A Synthesis of the Known and Exploration of the Unknown. *Current Pollution Reports*. 11 (1). pp. 1–24. doi: 10.1007/s40726-024-00334-6
3. Sun, T.Y., Gottschalk, F., Hungerbühler, K., & Nowack, B. (2014) Comprehensive probabilistic modelling of environmental emissions of engineered nanomaterials. *Environmental pollution*. 185. pp. 69–76. doi: 10.1016/j.envpol.2013.10.004
4. Dube, E., & Okuthe, G.E. (2023) Engineered nanoparticles in aquatic systems: Toxicity and mechanism of toxicity in fish. *Emerging Contaminants*. 9 (2). Art. no. 100212. pp. 1–10. doi: 10.1016/j.emcon.2023.100212
5. Koutsaftis, A., & Aoyama, I. (2007) Toxicity of four antifouling biocides and their mixtures on the brine shrimp *Artemia salina*. *Science of the Total Environment*. 387 (1-3). pp. 166–174. doi: 10.1016/j.scitotenv.2007.07.023
6. Callow, J.A., & Callow, M.E. (2011) Trends in the development of environmentally friendly fouling-resistant marine coatings. *Nature communications*. 2 (1). 244. pp. 1–10. doi: 10.1038/ncomms1251 (2011)
7. Subha, A., Shalini, M.G., Sahu, B., & Sahoo, S.C. (2018) Structural transformation and magnetic properties of copper ferrite nanoparticles prepared by sol–gel method. *Journal of Materials Science: Materials in Electronics*. 29. pp. 20790–20799. doi: 10.1007/s10854-018-0221-8
8. Akbar Hosseini, S. (2016) Low-cost and eco-friendly viable approach for synthesis of thulium doped copper ferrite nanoparticles using starch. *Journal of materials science: Materials in electronics*. 27. pp. 7433–7437. doi: 10.1007/s10854-016-4719-7
9. Glazkova, E.A., Bakina, O.V., Rodkevich, N.G., Mosunov, A.A., Vornakova, E.A., Chzhou, V.R., & Lerner, M.I. (2022) Copper ferrite/copper oxides (I, II) nanoparticles synthesized by electric explosion of wires for high performance photocatalytic and antibacterial applications. *Materials Science and Engineering: B*. 283. Art. no. 115845. pp. 1–7. doi:10.1016/j.mseb.2022.115845
10. Glazkova, E., Bakina, O., Rodkevich, N., Mosunov, A., Evstigneev, M., Evstigneev, V. & Lerner, M. (2022) Antibacterial properties of PMMA functionalized with CuFe₂O₄/Cu₂O/CuO nanoparticles. *Coatings*. 12 (7). Art. no. 957. pp. 1–13. doi: 10.3390/coatings12070957
11. Singh, G., Thakur, N., & Kumar, R. (2024) Nanoparticles in drinking water: Assessing health risks and regulatory challenges. *Science of the Total Environment*. Art. no. 174940. doi:10.1016/j.scitotenv.2024.174940
12. Tao, Z., Zhou, Q., Zheng, T., Mo, F., & Ouyang, S. (2023). Iron oxide nanoparticles in the soil environment: Adsorption, transformation, and environmental risk. *Journal of Hazardous Materials*. Art. no. 132107. pp. 1–17. doi:10.1016/j.jhazmat.2023.132107
13. Corsi, I., Bellingeri, A., Eliso, M. C., Grassi, G., Liberatori, G., Murano, C. & Bergami, E. (2021) Eco-interactions of engineered nanomaterials in the marine environment: Towards an eco-design framework. *Nanomaterials*. 11(8). Art. no. 1903. pp. 1–31. doi:10.3390/nano11081903
14. Kumar, S., Ye, F., Dobretsov, S., & Dutta, J. (2021) Nanocoating is a new way for biofouling prevention. *Frontiers in Nanotechnology*. 3. Art. no. 771098. pp. 1–16. doi: 10.3389/fnano.2021.771098
15. Singh, D., Rehman, N., & Pandey, A. (2023) Nanotechnology: The Alternative and Efficient Solution to Biofouling in the Aquaculture Industry. *Applied Biochemistry and Biotechnology*. 195. pp. 4637–4652. doi: 10.1007/s12010-022-04274-z

16. Thakur, S., Shandilya, M., Thakur, S., & Sharma, D.K. (2020) Growth mechanism and characterization of CuO nanostructure as a potent antimicrobial agent. *Surfaces and Interfaces*, 20. Art. no. 100551. pp. 1–7. doi:10.1016/j.surfin.2020.100551
17. Lu, S., Wang, N., Ma, S., Hu, X., Kang, L., & Yu, Y. (2019) Parabens and triclosan in shellfish from Shenzhen coastal waters: bioindication of pollution and human health risks. *Environmental pollution*. 246. pp. 257–263. doi: 10.1016/j.envpol.2018.12.002

Информация об авторах:

Иванова Людмила Юрьевна – кандидат технических наук, старший научный сотрудник Института физики прочности и материаловедения СО РАН (Томск, Россия). E-mail: li860701@gmail.com

Бакина Ольга Владимировна – доктор технических наук, старший научный сотрудник Института физики прочности и материаловедения СО РАН (Томск, Россия). E-mail: ovbakina@ispms.tsc.ru

Глазкова Елена Алексеевна – кандидат технических наук, старший научный сотрудник Института физики прочности и материаловедения СО РАН (Томск, Россия). E-mail: eagl@ispms.tsc.ru

Сваровская Наталья Валентиновна – кандидат химических наук, старший научный сотрудник Института физики прочности и материаловедения СО РАН (Томск, Россия). E-mail: nvsv@ispms.tsc.ru

Яфаева Анастасия Эдуардовна – аспирант Института физики прочности и материаловедения СО РАН (Томск, Россия). E-mail: yafaeva98@mail.ru

Ворожцов Александр Борисович – доктор физико-математических наук, профессор, заведующий лабораторией Национального исследовательского Томского государственного университета (Томск, Россия). E-mail: abv1953@mail.ru

Лернер Марат Израильевич – доктор технических наук, заведующий лабораторией Института физики прочности и материаловедения СО РАН (Томск, Россия); главный научный сотрудник Национального исследовательского Томского государственного университета (Томск, Россия). E-mail: lerner@ispms.tsc.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors:

Ivanova Ludmila Y., Cans.Sc. (Engineering), senior researcher, Institute of Strength Physics and Materials Science of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: li860701@gmail.com

Bakina Olga V., Dr.Sc. (Engineering), senior researcher, Institute of Strength Physics and Materials Science of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: ovbakina@ispms.tsc.ru

Glazkova Elena A., Cans.Sc. (Engineering), senior researcher, Institute of Strength Physics and Materials Science of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: eagl@ispms.tsc.ru

Svarovskaya Natalia V., Cans.Sc. (Chemistry), senior researcher, Institute of Strength Physics and Materials Science of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: nvsv@ispms.tsc.ru

Yafaeva Anastasia E., posr-graduate student, Institute of Strength Physics and Materials Science of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: yafaeva98@mail.ru.

Vorozhtsov Alexandr B., Dr.Sc. (Physics and Mathematics), professor, head of laboratory, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: abv1953@mail.ru

Lerner Marat I., Dr.Sc. (Engineering), head of laboratory, Institute of Strength Physics and Materials Science of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation); chief researcher, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: lerner@ispms.tsc.ru

The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 26.11.2024; одобрена после рецензирования 03.12.2024; принята к публикации 06.12.2024

The article was submitted 26.11.2024; approved after reviewing 03.12.2024; accepted for publication 06.12.2024

Научный журнал

ТЕХНОЛОГИИ БЕЗОПАСНОСТИ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ

LIFE SAFETY / SECURITY TECHNOLOGIES

2024. № 7

Редактор К.Г. Шилько
Оригинал-макет А.И. Лелоюр
Редактор-переводчик Н.А. Глущенко
Дизайн обложки А.А. Аббасова

Подписано к печати 06.12.2024 г. Формат 60×84¹/₈.
Гарнитура Times. Печ. л. 7,5; усл. печ. л. 6,9.
Тираж 500 экз. Заказ № 6162. Цена свободная.

Дата выхода в свет 20.12.2024 г.

Журнал отпечатан на полиграфическом оборудовании
Издательства Томского государственного университета
634050, г. Томск, Ленина, 36
Тел. 8(382-2)–52-98-49; 8(382-2)–52-96-75
Сайт: <http://publish.tsu.ru>; E-mail: rio.tsu@mail.ru