

Хамидулина Х.Х.^{1,2}, Тарасова Е.В.¹, Курпединов К.С.¹, Назаренко А.К.¹

Подходы к дезактивации цитостатических препаратов: деградация, минерализация и токсикологическая верификация (обзор литературы)

¹ Научный информационно-аналитический центр «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 121087, Москва, Российская Федерация;

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Цитостатические препараты широко применяются в онкологической практике, однако обращение с ними связано с риском профессионального и экологического воздействия. В Российской Федерации требования к обращению с медицинскими отходами, образующимися при применении цитостатических и иных опасных лекарственных препаратов, определяются Федеральными законами № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения», № 89-ФЗ «Об отходах производства и потребления», № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», а также санитарными правилами СанПиН 2.1.3684–21, регламентирующими санитарно-эпидемиологические требования к обращению с отходами и предусматривающими необходимость их обезвреживания.

Вместе с тем, действующие нормативно-методические документы Российской Федерации регламентируют преимущественно организационные и санитарно-эпидемиологические аспекты обращения с такими отходами, но не содержат научно-обоснованных критериев выбора методов дезактивации и/или четких инструкций в зависимости от химической природы веществ и продуктов их трансформации, что создает определенные трудности у практических служб и контрольно-надзорных органов в реализации положений санитарного законодательства Российской Федерации.

Цель исследования — обобщить данные о современных подходах к дезактивации цитостатических препаратов с учетом оценки их эффективности, ограничений и полноты химико-аналитического и токсикологического подтверждения отсутствия опасных свойств после деградации.

Материалы и методы. Проведён анализ научных публикаций, нормативно-методических документов, международных руководств по обращению с опасными лекарственными препаратами, а также данных открытых научных баз PubMed, Scopus, Web of Science, eLIBRARY.RU, РИНЦ и КиберЛенинка. При анализе учитывали химическую природу препарата, метод дезактивации, степень деградации исходного вещества, данные об идентификации продуктов трансформации, показатели минерализации, результаты оценки мутагенности, цитотоксичности и экотоксичности.

Результаты. Цитостатические препараты относятся к токсикологически значимой группе лекарственных средств, отдельные представители которой оказывают негативное воздействие на эндокринную систему человека и животных и/или отнесены экспертным сообществом к канцерогенам, мутагенам и репротоксикантам I-го класса опасности. При этом как российские, так и международные нормативно-методические документы содержат существенные пробелы в вопросах их дезактивации.

Современные подходы включают окислительные, фотохимические, фотокаталитические, электрохимические методы и комплексобразование. Выбор подходящего метода определяется химическим строением исходного вещества, составом матрицы, условиями воздействия и свойствами образующихся продуктов трансформации.

Оценка эффективности подхода к дезактивации лекарственных препаратов должна включать следующие этапы: выбор подходящего метода деградации, химико-аналитическую оценку степени деградации исходного вещества и идентификацию продуктов трансформации, оценку степени минерализации, токсичности продуктов деградации, интерпретацию полученных результатов.

Ограничения исследования. Исследование ограничено анализом открытых литературных, нормативно-методических и руководящих источников. В работу не включали закрытые производственные данные, неопубликованные отчёты, а также собственную экспериментальную проверку эффективности методов дезактивации. Сопоставимость данных была ограничена различиями в составе матрицы, концентрациях цитостатических препаратов, условиях обработки и полноте химико-токсикологической оценки продуктов трансформации.

Заключение. Принимая во внимание широкое использование цитостатических препаратов в медицинской практике, их токсичность и опасность, в том числе в составе отходов, целесообразным является разработка и внедрение в нормативно-методическую базу Российской Федерации документов (методических указаний и руководств), содержащих критерии выбора надлежащих методов дезактивации, списки рекомендуемых методов, методик и реагентов.

Ключевые слова: цитостатические препараты; химическая безопасность; дезактивация; деконтаминация; деградация; токсикологическая верификация; продукты трансформации; медицинские отходы

Для цитирования: Хамидулина Х.Х., Тарасова Е.В., Курпединов К.С., Назаренко А.К. Подходы к дезактивации цитостатических препаратов: деградация, минерализация и токсикологическая верификация (обзор литературы). Токсикологический вестник. 2026; 34(3): 199–213. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2026-34-3-199-213> <https://elibrary.ru/cajeay>

Для корреспонденции: Хамидулина Халида Хизбулаевна, e-mail: khalidiya@yandex.ru

Участие авторов: Хамидулина Х.Х., Тарасова Е.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех её частей; Курпединов К.С., Назаренко А.К. — сбор и обработка материала, написание текста, редактирование.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила в редакцию: 20 мая 2026 / Принята в печать: 01 июня 2026 / Опубликовано: 30 июня 2026

Khalidya Kh. Khamidulina^{1,2}, Elena V. Tarasova¹, Kirill S. Kurpedinov¹, Andrey K. Nazarenko¹

Approaches to the deactivation of cytostatic drugs: degradation, mineralization, and toxicological assessment (literature review)

¹Scientific Information and Analytical Center “Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances” of the F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene, Rospotrebnadzor, 121087, Moscow, Russian Federation;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, RF Ministry of Health, 125993, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Cytostatic drugs are widely used in oncology practice; however, their handling is associated with occupational and environmental exposure risks. In the Russian Federation, requirements for the management of medical waste generated during the use of cytostatic and other hazardous medicinal products are established by Federal Laws No. 52-FZ “On the Sanitary and Epidemiological Welfare of the Population”, No. 89-FZ “On Production and Consumption Waste”, and No. 323-FZ “On the Fundamentals of Public Health Protection in the Russian Federation”, as well as by Sanitary Rules SanPiN 2.1.3684–21, which regulate sanitary and epidemiological requirements for waste management and provide for the need for its decontamination.

At the same time, the current regulatory and methodological documents of the Russian Federation mainly regulate the organizational, sanitary and epidemiological aspects of handling such waste, but do not contain scientifically justified criteria for selecting deactivation methods and/or clear instructions depending on the chemical nature of the substances and their transformation products. This creates certain difficulties for practical services, control and supervisory authorities in implementing the provisions of the sanitary legislation of the Russian Federation.

The purpose of the study was to summarize data on current approaches to the deactivation of cytostatic drugs, taking into account the assessment of their effectiveness, limitations, and the completeness of chemical-analytical and toxicological evidence confirming the absence of hazardous properties after degradation.

Materials and methods. A review of scientific publications, regulatory and methodological documents, international guidelines on the handling of hazardous medicinal products, and materials indexed in the open scientific databases PubMed, Scopus, Web of Science, eLIBRARY.RU, RSCI and CyberLeninka was conducted. The analysis took into account the chemical nature of the drug, the deactivation method, the degree of degradation of the parent compound, data on the identification of transformation products, mineralization parameters, and the results of mutagenicity, cytotoxicity and ecotoxicity assessments.

Results. Cytostatic drugs represent a toxicologically significant group of drugs; some of their representatives adversely affect the endocrine system in humans and animals and are classified by the expert community as carcinogens, mutagens and reproductive toxicants of hazard category 1. At the same time, both Russian and international regulatory and methodological documents contain substantial gaps regarding their deactivation.

Current approaches include oxidative, photochemical, photocatalytic and electrochemical methods, as well as complexation. The choice of an appropriate method is determined by the chemical structure of the parent compound, the composition of the matrix, treatment conditions and the properties of the resulting transformation products.

Assessment of the effectiveness of an approach to the deactivation of medicinal products should include the following stages: selection of an appropriate degradation method, chemical-analytical assessment of the degree of parent compound degradation and identification of transformation products, assessment of mineralization degree, evaluation of the toxicity of degradation products, and interpretation of the results obtained.

Limitations. The study was limited to the analysis of open literature, regulatory, methodological and guidance sources. Closed industrial data, unpublished reports and original experimental verification of the effectiveness of deactivation methods were not included. Data comparability was limited by differences in matrix composition, cytostatic drug concentrations, treatment conditions and the completeness of chemical and toxicological assessment of transformation products.

Conclusion. Taking into account the widespread use of cytostatic drugs in medical practice, as well as their toxicity and hazard, including when present in waste, it appears appropriate to develop and incorporate into the regulatory and methodological framework of the Russian Federation documents, including methodological guidelines and guidance documents, that contain criteria for selecting appropriate deactivation methods, as well as lists of recommended methods, procedures and reagents.

Keywords: cytostatic drugs; chemical safety; deactivation; decontamination; degradation; toxicological verification; transformation products; medical waste

For citation: Khamidulina Kh.Kh., Tarasova E.V., Kurpedinov K.S., Nazarenko A.K. Approaches to the deactivation of cytostatic drugs: degradation, mineralization, and toxicological assessment (literature review). *Toksikologicheskii vestnik / Toxicological Review*. 2026; 34(3): 199–213. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2026-34-3-199-213> <https://elibrary.ru/cajeay> (in Russian)

For correspondence: Khalidya Kh. Khamidulina, e-mail: khalidiya@yandex.ru

Authors' contribution: Khamidulina Kh.Kh., Tarasova E.V. – concept and design of the study, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article; Kurpedinov K.S., Nazarenko A.K. – collecting and processing material, writing text, editing.

Conflict of interest. The authors declare no apparent and potential conflicts of interest in relation to the publication of this article.

Funding. The study had no sponsorship.

Received: March 20, 2026 / Accepted: June 1, 2026 / Published: June 30, 2026

Цитостатические препараты широко применяются в онкологической практике, однако обращение с ними связано с риском профессионального и экологического воздействия. Остаточные количества противоопухолевых средств на поверхностях, оборудовании, средствах индивидуальной защиты и в медицинских отходах могут представлять потенциальную опасность для здоровья человека и среды его обитания из-за наличия цитотоксических, мутагенных, канцерогенных и репротоксических свойств у отдельных представителей этой группы. Особое значение имеет поступление противоопухолевых препаратов и их метаболитов в сточные воды с биологическими жидкостями пациентов, что делает данные о деградации, минерализации и токсикологической верификации продуктов трансформации важными для оценки загрязнения водных объектов и разработки мер по снижению риска их воздействия.

В Российской Федерации требования к обращению с медицинскими отходами, образующимися при применении цитостатических и иных опасных лекарственных препаратов, определяются Федеральными законами № 52-ФЗ¹ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения», № 89-ФЗ² «Об отходах производства и потребления», № 323-ФЗ³ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», а также санитарными правилами СанПиН 2.1.3684–21⁴, регламентирующими санитарно-эпидемиологические требования к обращению с отходами и предусматривающими необходимость их обезвреживания. Согласно критериям классификации медицинских отходов, утверждённым постановлением Правительства Российской Федерации № 681⁵, отходы лекарственных средств, не подлежащих использованию, в том числе цитостатические пре-

параты, относятся к медицинским отходам класса Г как токсикологически опасные.

Вместе с тем действующие нормативно-методические документы Российской Федерации регламентируют преимущественно организационные и санитарно-эпидемиологические аспекты обращения с такими отходами, но не содержат научно обоснованных критериев выбора методов обезвреживания и (или) чётких инструкций в зависимости от химической природы веществ и продуктов их трансформации, что создаёт определённые трудности у практических служб и контрольно-надзорных органов в реализации положений санитарного законодательства Российской Федерации. В связи с этим актуальна систематизация международной практики по дезактивации цитостатиков с учётом их потенциальной опасности при длительном или повторном воздействии на работников медицинских организаций, а также при поступлении в объекты окружающей среды.

Цель исследования — обобщить данные о современных подходах к дезактивации цитостатических препаратов с учётом оценки их эффективности, ограничений и полноты химико-аналитического и токсикологического подтверждения отсутствия опасных свойств после деградации.

В анализ включали цитостатические препараты, для которых в открытых литературных источниках представлены данные о дезактивации, деградации, деконтаминации, минерализации и токсикологической характеристике продуктов трансформации. Рассматривали алкилирующие препараты, антимаетаболиты, антрациклины, таксаны, алкалоиды барвинка, производные платины, противоопухолевые антибиотики и ингибиторы топоизомеразы I.

Оценку эффективности и ограничений методов обработки проводили на основании научных публикаций, нормативно-методических документов, международных руководств по обращению с опасными лекарственными препаратами, а также материалов, представленных в открытых научных и библиографических базах PubMed, Scopus, Web of Science, eLIBRARY.RU, РИНЦ и КиберЛенинка. В анализ включали источники, содержащие сведения о методе обработки, аналитическом подтверждении деградации исходного вещества, степени минерализации, образовании продуктов трансформации, и, при наличии, их токсикологической характеристики. Степень минерализации оценивали по следующим показателям: снижению общего органического углерода (ТОС), растворённого органического угле-

¹ Федеральный закон от 30.03.1999 № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения», ст. 11.

² Федеральный закон от 24.06.1998 № 89-ФЗ «Об отходах производства и потребления», ст. 1, 14.

³ Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», ст. 49.

⁴ СанПиН 2.1.3684–21. Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий: утв. постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.01.2021 № 3, п. 190.

⁵ Постановление Правительства Российской Федерации от 04.07.2012 № 681 «Об утверждении критериев разделения медицинских отходов на классы по степени их эпидемиологической, токсикологической, радиационной опасности, а также негативного воздействия на среду обитания», п. 4.

рода (DOC), нелетучего органического углерода (NPOC) и химического потребления кислорода (ХПК). Снижение токсичности после деградации цитостатиков оценивали по результатам тестов на мутагенность, цитотоксичность и острую экотоксичность, включая тест Эймса, генотоксический биоллюминесцентный тест Mutatox, тетразолиевые МТТ- и МТS-тесты жизнеспособности клеток и биотест Microtox на ингибирование биоллюминесценции *Vibrio fischeri*.

Цитостатические препараты относятся к токсикологически значимой группе лекарственных средств, отдельные представители которой оказывают негативное воздействие на эндокринную систему человека и животных, отнесены экспертным сообществом к канцерогенам, мутагенам и репротоксикантам 1-го класса опасности в соответствии с Согласованной на глобальном уровне системой классификации и маркировки химических веществ. Данные о токсичности и опасности препаратов, включённых в обзор, обобщены в табл. 1.

Международные подходы к обращению с цитостатическими и другими опасными лекарственными препаратами представлены в общей главе Фармакопеи США по обращению с опасными лекарственными препаратами⁶, руководстве Управления по охране труда США по контролю профессионального воздействия опасных лекарственных препаратов⁷, руководстве Национального института охраны труда США по управлению воздействием опасных лекарственных препаратов в медицинских организациях⁸ и стандартах Международного общества онкологической фармации по безопасному обращению с цитотоксическими препаратами⁹. В Европейском союзе защита работников от воздействия канцерогенных, мутагенных и репротоксических веществ, в том числе опасных лекарственных препаратов, регламентирована Директивой 2004/37/ЕС Европейского парламента и Совета от 29 апреля 2004 г. «О защите работников от рисков, связанных с воздействием канцерогенов, мутагенов или веществ, токсичных для репродукции, на рабочем месте»¹⁰ с учётом изменений, внесённых Директивой (ЕС) 2022/431 Европейского парламента

та и Совета от 9 марта 2022 г.¹¹ В этих документах опасные лекарственные препараты рассматриваются как вещества с канцерогенными, генотоксическими, репродуктивными, тератогенными и другими токсическими свойствами^{8,9}, а обращение с ними требует риск-ориентированной системы защиты персонала^{6,7,8,9,10,11}. Основной акцент сделан на предотвращении профессионального воздействия: применении инженерных средств защиты, специально оборудованных рабочих зон, шкафов биологической безопасности или изолирующих систем, закрытых систем переноса препаратов, средств индивидуальной защиты, обучении персонала, регламентированных процедурах деконтаминации, дезактивации и дезинфекции, медицинском наблюдении, а также на раздельном сборе загрязнённых материалов и их последующем обезвреживании^{6,7,8,9}.

При этом как российские, так и международные нормативно-методические документы не устанавливают универсального метода дезактивации для всех цитостатических препаратов. Международные документы разграничивают процедуры деконтаминации, дезактивации и обращения с отходами: деконтаминация направлена преимущественно на удаление загрязнения с поверхности, тогда как дезактивация предполагает химическую инактивацию вещества с утратой его биологической активности⁶.

Анализ литературных данных показал, что алгоритм оценки эффективности дезактивации лекарственных препаратов включает следующие этапы (см. рисунок):

- выбор подходящего метода деградации (1);
- химико-аналитическую оценку степени деградации исходного вещества и идентификацию продуктов трансформации (2);
- оценку степени минерализации (3);
- оценку токсичности продуктов деградации (4);
- интерпретацию полученных результатов (А–Г).

В международных документах в качестве возможных средств дезактивации цитостатических средств рассматриваются реагенты, указанные в маркировке конкретного препарата, а при отсутствии специальных указаний, как правило, рекомендуются окислительные составы на основе гипохлорита натрия (NaClO), перекиси водорода (H₂O₂) и органических пероксидов^{6,7}. Для деконтаминации загрязнённых поверхностей могут применяться растворы, обеспечивающие

⁶ USP General Chapter <800> Hazardous Drugs – Handling in Healthcare Settings.

⁷ Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs.

⁸ Managing Hazardous Drug Exposures: Information for Healthcare Settings.

⁹ ISOPP Standards for the Safe Handling of Cytotoxics.

¹⁰ Directive 2004/37/EC of the European Parliament and of the Council of 29 April 2004 on the protection of workers from the risks related to exposure to carcinogens, mutagens or reprotoxic substances at work.

¹¹ Directive (EU) 2022/431 of the European Parliament and of the Council of 9 March 2022 amending Directive 2004/37/EC on the protection of workers from the risks related to exposure to carcinogens or mutagens at work.

Таблица 1 / Table 1

Токсикологически значимые свойства цитостатических препаратов, включённых в анализ
Toxicologically significant properties of cytostatic drugs included in the analysis

Препарат	№ CAS	Токсикологически значимые свойства
Алкилирующие цитостатики	Циклофосфамид	Эндокринный разрушитель 1В*; CLP: канц. 1В, мут. 1В, репр. 1А**; МАИР: группа 1, NTP: канцероген***
	Ифосфамид	CLP: канц. 1А; мут. 1А; репр. 1А**
	Мелфалан	CLP: канц. 1А; мут. 1В; репр. 2**; МАИР: группа 1; NTP: канцероген***
	Темозоломид	CLP: канц. 1В; мут. 1В; репр. 1В**
	Тиотепа	CLP: канц. 1В; мут. 1В; репр. 1В**; МАИР: группа 1; NTP: канцероген***
	Эмбихин	CLP: канц. 1В; мут. 1В; репр. 1В**
Антиметаболиты	5-фторурацил	CLP: мут. 1В; репр. 1В**
	Метотрексат	CLP: мут. 1В; репр. 1В**
	Цитарабин	CLP: мут. 1В; репр. 1В**
	Пеметрексед	CLP: канц. 2; репр. 1В**
	Азациитидин	CLP: канц. 1В ⁷ ; МАИР: группа 2А; NTP: предполагаемый канцероген***
	Гемцитабин	CLP: мут. 1В; репр. 1В**
Антрациклины	Доксорубин	CLP: канц. 1В; мут. 1В; репр. 1В**; МАИР: группа 2А; NTP: предполагаемый канцероген***
	Даунорубин	CLP: канц. 2; репр. 1В**; МАИР: группа 2В***
	Эпирубин	CLP: канц. 1В; мут. 1В; репр. 1В**
	Идарубин	CLP: канц. 2; репр. 1В**
Таксаны	Паклитаксел	CLP: канц. 2; мут. 1В; репр. 1В**
	Доцетаксел	CLP: репр. 1В**
Алкалоиды барвинка	Винбластин	Опасный лекарственный препарат***
	Винкрестин	CLP: мут. 2; репр. 2**
Производные платины	Цисплатин	Эндокринный разрушитель 1В*; CLP: канц. 1В**; МАИР: группа 2А; NTP: предполагаемый канцероген***
Противоопухолевые антибиотики	Митомин С	CLP: канц. 2**, МАИР: группа 2В***
	Блеомицин	CLP: канц. 2; мут. 1В; репр. 2**; МАИР: группа 2В***
Производные камптотецина	Иринотекан	CLP: репр. 1В**
Ингибиторы тирозинкиназ	Иматиниб	CLP: канц. 2; репр. 1В**

Примечание. Классы опасности по Регламенту ЕС о классификации, маркировке и упаковке химической продукции (CLP) приведены по перечню опасных лекарственных препаратов Европейского института профсоюзов (ETUI) на основании данных ECHA C&L Inventory; сведения о классификации МАИР и NTP указаны по документу NIOSH при их наличии. Все препараты, включённые в табл. 1, представлены в перечне опасных лекарственных препаратов NIOSH. Сокращения: канц. – канцерогенность; мут. – мутагенность; репр. – токсичность для репродукции; ECHA – Европейское химическое агентство; МАИР – Международное агентство по изучению рака; NTP – Национальная токсикологическая программа США; NIOSH – Национальный институт охраны труда США. * МР 1.2.0313–22. Оценка и классификация опасности эндокринных разрушителей. Методические рекомендации. Москва, 2022. ** Lindsley I., Musu T. The ETUI's List of Hazardous Medicinal Products (HMPs), Including Cytotoxics and Based on the EU CLP Classification System of Carcinogenic, Mutagenic and Reprotoxic (CMR) Substances. Report 2022.05. Brussels: European Trade Union Institute (ETUI), 2022. *** Ovesen J.L., Sammons D., Connor T.H. et al. NIOSH List of Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2024. Cincinnati, OH: U.S. Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2025-103, 2024. <https://doi.org/10.26616/NIOSH/PUB2025103>.

Note. The hazard classes according to the EU Regulation on Classification, Labelling and Packaging of Chemicals (CLP) are based on the list of hazardous medicinal products by the European Trade Union Institute (ETUI) based on the ECHA C&L Inventory data; the information on the IARC and NTP classification is based on the NIOSH document, if available. All the drugs included in Table 1 are listed in the NIOSH list of hazardous medicinal products. Abbreviations: canc. – carcinogenic; mut. – mutagenicity; rep. – reproductive toxicity; ECHA – European Chemical Agency; IARC – International Agency for Research on Cancer; NTP – National Toxicology Program of the United States; NIOSH – National Institute for Occupational Safety and Health. * Methodological Recommendations MR 1.2.0313–22. Assessment and Classification of the Hazard of Endocrine Disruptors. Moscow, 2022. ** Lindsley I., Musu T. The ETUI's List of Hazardous Medicinal Products (HMPs), Including Cytotoxics and Based on the EU CLP Classification System of Carcinogenic, Mutagenic and Reprotoxic (CMR) Substances. Report 2022.05. Brussels: European Trade Union Institute (ETUI), 2022. *** Ovesen J.L., Sammons D., Connor T.H. et al. NIOSH List of Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2024. Cincinnati, OH: U.S. Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2025-103, 2024. <https://doi.org/10.26616/NIOSH/PUB2025103>.

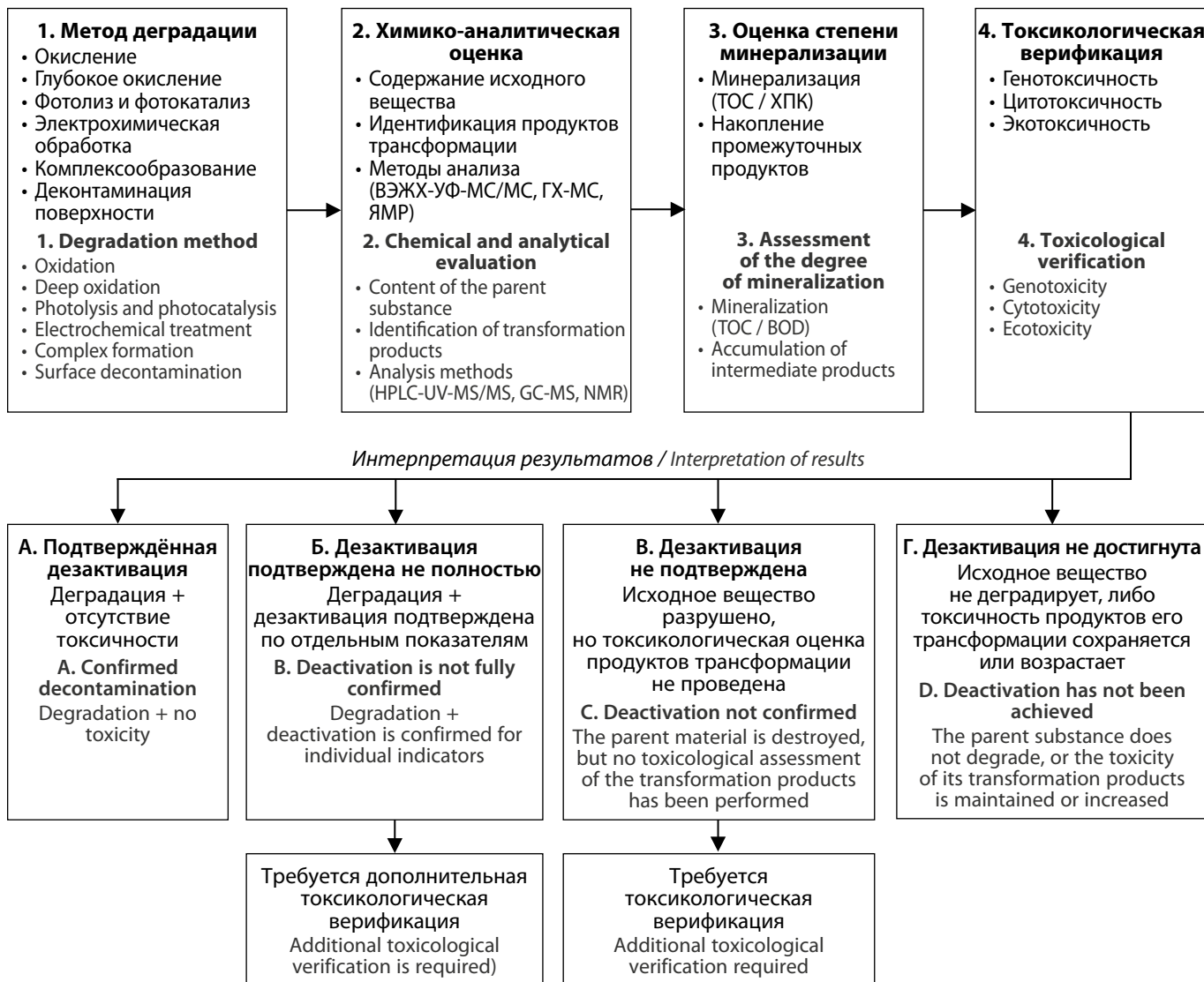


Схема оценки результатов обработки цитостатических препаратов.
Scheme for evaluating the results of cytostatic drug treatment.

удаление остаточных количеств опасных лекарственных препаратов, включая водно-спиртовые растворы, содержащие изопропанол (C₃H₈O), пероксидные производные, гипохлорит натрия (NaClO), моющие и поверхностно-активные вещества^{6,7}. При применении гипохлорита натрия (NaClO) следует учитывать его коррозионное действие, а для нейтрализации остаточных количеств может использоваться тиосульфат натрия (Na₂S₂O₃)^{6,7}.

В литературе описаны различные подходы к дезактивации цитостатических препаратов, в том числе окислительные, фотохимические, фотокаталитические, электрохимические методы, комплексообразование.

Окислительные методы дезактивации включают как прямое окисление молекулы цитостатика

реакционноспособным химическим веществом (окислителем), так и окисление образующейся активной кислородсодержащей формой (радикалом или ион-радикалом).

Наиболее изучены гипохлорит натрия и другие хлорсодержащие агенты, перекись водорода, перуксусная кислота, перманганат калия и озон. Эффективность дезактивации зависит от структуры цитостатика, водородного показателя среды (pH), времени контакта, состава матрицы и окислительной способности системы. Окислители не могут рассматриваться как универсальные средства дезактивации, так как продукты трансформации могут сохранять цитотоксическую или иную биологическую активность [1, 2].

Перекись водорода и озон могут использоваться самостоятельно или в составе комбини-

рованных систем. При УФ-облучении, каталитической активации или взаимодействии с ионами переходных металлов в системах реализуются преимущественно радикальные механизмы окисления, прежде всего с участием гидроксильных радикалов ($\bullet\text{OH}$), поэтому их целесообразно рассматривать вместе с процессами глубокого окисления [3, 4].

Процессы глубокого окисления основаны на образовании высокореакционноспособных радикальных частиц, прежде всего гидроксильных радикалов ($\bullet\text{OH}$), сульфат-радикал-анионов ($\text{SO}_4\bullet^-$) и супероксид-радикал-анионов ($\text{O}_2\bullet^-$), которые инициируют гидрокселирование, дефторирование, разрыв химических связей и фрагментацию молекул цитостатиков.

В системе УФ/ H_2O_2 гидроксильные радикалы образуются при фотолизе перекиси водорода; в системах Фентона и фото-Фентона – при взаимодействии H_2O_2 с Fe^{2+} и фотохимическом восстановлении Fe^{3+} ; в фотокаталитических системах на основе TiO_2 – при образовании электронно-дырочных пар с последующей генерацией $\bullet\text{OH}$ и $\text{O}_2\bullet^-$ [4–8]. При УФ-активации пероксимоносульфата формируются $\text{SO}_4\bullet^-$ и $\bullet\text{OH}$ [9], тогда как в системах $\text{O}_3/\text{H}_2\text{O}_2$ и O_3/MgO озон участвует как в прямом окислении, так и в образовании радикальных частиц. В системе O_3/MgO оксид магния выполняет функцию поверхностного катализатора [3, 10].

Общим ограничением окислительных методов дезактивации цитостатиков является отсутствие прямой зависимости между степенью деградации исходного вещества и глубиной минерализации. При неполной минерализации продукты трансформации могут сохранять токсичность [5, 7, 11].

Электрохимические методы – отдельное направление обработки водных растворов цитостатиков. Активные окислительные частицы могут генерироваться непосредственно на поверхности электрода или в приэлектродной зоне без внесения больших количеств окислителей. Деградация происходит за счёт прямого окисления на аноде и непрямого окисления активными частицами, прежде всего гидроксильными радикалами ($\bullet\text{OH}$), а в отдельных системах также сульфат-радикал-анионами ($\text{SO}_4\bullet^-$) и супероксид-радикал-анионами ($\text{O}_2\bullet^-$). Для обеспечения электропроводности среды используют фоновые электролиты, например Na_2SO_4 [12, 13].

Хорошо изучено анодное окисление на бор-легированном алмазном электроде (BDD-анод), который отличается высокой химической устойчивостью и эффективной генерацией $\bullet\text{OH}$ [12].

Другой перспективный вариант – реактивные электрохимические мембраны (REM), представляющие собой проточные пористые электроды: раствор проходит через поры электропроводной мембраны-анода, что усиливает массоперенос и контакт молекул цитостатика с активной поверхностью электрода и короткоживущими радикальными частицами [13].

Степень минерализации при электрохимической обработке зависит от конструкции системы и условий процесса: для BDD-анода снижение общего органического углерода (ТОС) составляло 65–77% при обработке 5-фторурацила, ифосфамида, циклофосфамида, метотрексата и иматиниба, тогда как в системе REM с ультразвуковой активацией (US-REM) минерализация ириротекана достигала 94,6% [12, 13].

Комплексообразование имеет более узкую область применения и относится главным образом к цитостатикам с координационно-активными металлическими центрами, таким как препараты платины. Этот подход направлен не на деструкцию молекулы, а на связывание платинового центра преимущественно серосодержащими лигандами и перевод соединения в менее реакционноспособные координационные формы.

Для цисплатина биологическая активность связана с образованием реакционноспособных продуктов гидролиза, способных формировать аддукты с нуклеофильными центрами ДНК [14, 15]. Серосодержащие лиганды, в частности тиосульфат и дитиокарбаматы, могут снижать реакционную способность платиновых соединений за счёт образования прочных связей Pt–S. Потенциально этот подход может быть применим и к другим платиносодержащим цитостатикам, однако требует отдельного подтверждения для каждого препарата. Для тиосульфата натрия показано образование комплекса $[\text{Pt}(\text{S}_2\text{O}_3)_4]^{6-}$ с продуктами гидролиза цисплатина; клинический протекторный эффект тиосульфата описан при отсроченном введении после цисплатина [15, 16]. Для диэтилдитиокарбамата натрия показано снижение мутагенности цисплатина после образования комплексного соединения [17].

Таким образом, комплексообразование может обеспечивать химическую дезактивацию платиновых цитостатиков за счёт перевода платины в менее реакционноспособные формы, однако не является самостоятельным способом окончательного обезвреживания отходов. Образующиеся платиновые комплексы требуют последующей утилизации, как правило, с применением высокотемпературной термической деструкции.

Отдельное практическое значение имеет деконтаминация поверхностей, поскольку она направлена не столько на химическую инактивацию цитостатика, сколько на снижение профессионального воздействия за счёт удаления загрязнений. Эффективность деконтаминации определяется физико-химическими свойствами препарата и поверхности, составом и объёмом очищающего раствора, а также способом нанесения и техникой протирания [18, 19].

Для регулярной обработки поверхностей наиболее часто применяются моющие растворы и смеси поверхностно-активных веществ со спиртами. В исследовании [19] смесь 0,01 моль/л додецилсульфата натрия с изопропанолом в соотношении 80 : 20 при интенсивном протирании обеспечивала высокую эффективность удаления загрязнений (до 99,6% по совокупности 23 противоопухолевых препаратов), тогда как 70%-й изопропанол был менее эффективен. В работе [20] растворы на основе додецилсульфата натрия с изопропанолом также обеспечивали более эффективное удаление загрязнений по сравнению с водно-спиртовыми системами при обработке шкафов биологической безопасности.

Гипохлорит натрия демонстрировал высокую эффективность удаления цитостатиков с поверхностей, однако это сильный окислитель, способный повреждать материалы. Поэтому он не может рассматриваться как универсальное средство для всех цитостатиков и типов поверхностей [19, 21]. При деградации отдельных цитостатиков гипохлоритом натрия или гипохлористой кислотой установлено сохранение цитотоксичности у продуктов трансформации, которые во многих исследованиях не были идентифицированы [2, 22].

В совокупности литературные данные показывают, что эффективность дезактивации цитостатических препаратов должна оцениваться не только по снижению содержания исходного вещества, но и по полноте химико-аналитического и токсикологического подтверждения. Наиболее обоснованной является многоуровневая схема оценки, включающая определение остаточного содержания исходного препарата, идентификацию и токсикологическую оценку продуктов трансформации, оценку степени минерализации (см. рисунок). При отсутствии таких данных вывод о дезактивации следует считать ограниченным, даже если аналитически подтверждена высокая степень деградации исходного соединения.

Сравнительная характеристика изученных подходов к дезактивации цитостатических препаратов, в том числе эффективность деградации,

данные о токсикологической верификации и степень подтверждения дезактивации, представлены в **табл. 2**.

Анализ литературных данных показал, что дезактивация цитостатических препаратов не может рассматриваться как универсальная процедура, основанная на применении одного реагента или одного метода. Основное ограничение большинства изученных подходов связано с тем, что деградация исходного вещества не всегда сопровождается снижением токсичности, а токсикологическая оценка продуктов трансформации во многих случаях остаётся неполной или отсутствует. Это особенно важно для цитостатиков, токсическое действие которых может быть обусловлено не только исходными молекулами, но также их метаболитами и продуктами трансформации, образующимися при деградации.

В связи с этим при оценке выбранных методов дезактивации необходимо разграничивать показатели подтверждения эффективности, а именно степень деградации исходного вещества, минерализацию органического вещества и снижение биологической активности. Деградация отражает снижение содержания исходного соединения, но не характеризует токсичность продуктов трансформации. Минерализация, оцениваемая по снижению общего органического углерода (ТОС) или химического потребления кислорода (ХПК), является более строгим критерием, характеризующим глубину разрушения органической молекулы, однако также не заменяет токсикологической верификации. Поэтому подтверждение дезактивации должно включать химико-аналитические данные и результаты оценки биологической активности продуктов трансформации (мутагенности, цитотоксичности, экотоксичности и др.).

Методы, для которых показана высокая степень деградации исходного цитостатического препарата при отсутствии данных об идентификации продуктов трансформации, имеют ограниченную доказательность в отношении дезактивации. В таких случаях невозможно исключить образование соединений, сохраняющих реакционноспособные структурные фрагменты и связанную с ними цитотоксическую, мутагенную или иную биологическую активность. Для внедрения в практику метод должен быть подтверждён для конкретного препарата, матрицы, диапазона концентраций и условий обработки.

С практической точки зрения обращение с цитостатическими препаратами должно основываться на приоритете предупреждения загрязнения и минимизации профессионального воздей-

Таблица 2 / Table 2

Подходы к дезактивации цитостатических препаратов: эффективность и токсикологическая верификация
Approaches to the deactivation of cytostatic drugs: effectiveness and toxicological verification

Препарат	Методы деградации, реагенты	Основной результат деградации	Токсикологическая верификация	Итоговая интерпретация
Циклофосфамид (ЦФ)	NaClO; HClO	Хлорсодержащие окислители вызывали деградацию ЦФ, однако продукты трансформации сохраняли цитотоксичность; при воздействии 5,0%-го NaClO идентифицированы 4-гидроксициклофосфамид и ифосфамид [1, 2]	Образование активных продуктов трансформации; тест МПТ указывает на цитотоксичность	Дезактивация не достигнута
	H ₂ O ₂ ; Fe ²⁺ /H ₂ O ₂	При обработке 30%-й H ₂ O ₂ и системе Фентона (Fe ²⁺ /H ₂ O ₂) деградация ЦФ достигала 100% за 1 ч; для Фентона в 5%-й декстрозе выявлено образование прямых мутагенов [23]	Тест Эймса: для H ₂ O ₂ – отрицательный, для системы Фентона в 5%-м растворе D-глюкозы – положительный; цитотоксичность не оценивалась	Дезактивация не достигнута
	NaOH	При обработке 0,01 моль/л NaOH происходило раскрытие оксазофоринового цикла ЦФ с сохранением потенциально алкилирующего бис(2-хлорэтил)аминного фрагмента [1]	Токсикологическая оценка продуктов трансформации не проводилась	Требуется токсикологическая верификация
Ифосфамид (ИФ)	O ₃ ; O ₃ /H ₂ O ₂	При pH 9 и O ₃ 30–45 мг/л деградация ЦФ достигалась; H ₂ O ₂ 0,1–1,0 ммоль/л существенно не усиливала процесс. Основной продукт – 4-кетоциклофосфамид [3]	Токсикологическая оценка продуктов трансформации не проводилась	Требуется токсикологическая верификация
	УФ/H ₂ O ₂ ; УФ/Fe ²⁺ /H ₂ O ₂ ; УФ/TiO ₂	Все УФ-системы глубокого окисления обеспечивали полную деградацию ЦФ; наиболее эффективной являлась система УФ/Fe ²⁺ /H ₂ O ₂ . Минерализация по ТОС составляла 72,5–89,6%; выявлены продукты трансформации [4]	Тест Microtox (Vibrio fischeri): выраженная острая экотоксичность не выявлена; цитотоксичность не оценивалась	Дезактивация подтверждена по отдельным показателям
	NaClO; Fe ²⁺ /H ₂ O ₂	Полная деградация ИФ; немутагенные продукты трансформации после FeCl ₂ ·2H ₂ O 0,3 г на 10 мл 30%-й H ₂ O ₂ и 5,25%-го раствора NaClO [23]	Тест Эймса: отрицательный; цитотоксичность не оценивалась	Дезактивация подтверждена по отдельным показателям
	H ₂ O ₂	При обработке 30%-й H ₂ O ₂ полная деградация ИФ [23]	Тест Эймса: в 0,9%-м растворе NaCl – отрицательный, в 5%-м растворе D-глюкозы – положительный; цитотоксичность не оценивалась	Дезактивация подтверждена по отдельным показателям
Ифосфамид (ИФ)	KMnO ₄ /H ₂ SO ₄	Полная деградация ИФ достигалась при обработке KMnO ₄ 0,2 моль/л в H ₂ SO ₄ 0,5 моль/л [24]	Тест Эймса: положительный; цитотоксичность не оценивалась	Дезактивация не достигнута
	KMnO ₄ /KOH; Na ₂ S ₂ O ₃	Полная деградация ИФ [17]	Тест Эймса: отрицательный; цитотоксичность не оценивалась	Дезактивация подтверждена по отдельным показателям

Продолжение Таблицы 2 на стр. 208–211 / Continuation of Table 2 on pages 208–211

Продолжение Таблицы 2. Начало на стр. 207 / Continuation of Table 2 on page 207

Препарат	Методы деградации, реагенты	Основной результат деградации	Токсикологическая верификация	Итоговая интерпретация
Мелфалан	KMnO ₄ /H ₂ SO ₄ KMnO ₄ /NaOH	Полная деградация мелфалана достигалась при обработке KMnO ₄ 0,3 моль/л в H ₂ SO ₄ 3 моль/л [24]	Тест Эймса: положительный; цитотоксичность не оценивалась	Дезактивация не достигнута
		Полная деградация мелфалана достигалась при обработке KMnO ₄ 0,2 моль/л в NaOH 2 моль/л [24]	Тест Эймса: отрицательный; цитотоксичность не оценивалась	Дезактивация подтверждена по отдельным показателям
		Полная деградация при 5,25%-м NaClO, 30%-й H ₂ O ₂ и системе Фентона (FeCl ₂ ·2H ₂ O 0,3 г/10 мл 30%-й H ₂ O ₂); мутагенные продукты трансформации не выявлены [23]	Тест Эймса: отрицательный; цитотоксичность не оценивалась	Дезактивация подтверждена по отдельным показателям
Темозоломид	HCl NaOH	Кислая среда замедляет гидролитическое раскрытие тетраинового цикла темозоломида; деградация исходного вещества не достигается [25]	Токсикологическая оценка не проводилась	Дегградация не достигнута
		0,5 моль/л NaOH вызывает деградацию темозоломида до 5-аминомидазол-4-карбоксамид (AIC) [26]	Для AIC описана мутагенность в тесте Эймса на <i>E. coli</i> [27]	Дезактивация не достигнута
Тиотела	H ₂ O ₂ /УФ NaClO; H ₂ O ₂ ; Fe ²⁺ /H ₂ O ₂	10%-я H ₂ O ₂ вызвала деградацию темозоломида до AIC; УФ-излучение 254 нм отдельно значимой деградации не вызывало [26]	Для AIC описана мутагенность в тесте Эймса на <i>E. coli</i> [27]	Дезактивация не достигнута
		При обработке 5%-м NaClO, 30%-й H ₂ O ₂ и системой Фентона достигалась высокая степень деградации [28]	Тест Эймса: отрицательный; цитотоксичность не оценивалась	Дезактивация подтверждена по отдельным показателям
Эмбихин	Na ₂ S ₂ O ₃	Тиосульфат натрия снижал местную токсичность эмбихина, вероятно за счёт химической нейтрализации реакционноспособных алкилирующих форм [29]	В опытах in vivo показано снижение местной кожной токсичности у мышей; цитотоксичность продуктов не оценивалась	Дезактивация подтверждена по отдельным показателям
		Антиметаболиты		
5-фторурацил	NaClO; HClO O ₃ /H ₂ O	0,02%-я HClO разлагала 5-ФУ быстрее, чем NaClO; 2%-й NaClO давал высокую степень деградации, 0,02–0,2%-й NaClO – неполную деградацию. Продукты трансформации не идентифицированы [2]	Тест МТТ: цитотоксичность не выявлена	Дезактивация подтверждена по отдельным показателям
		O ₃ /H ₂ O вызывала деградацию 5-ФУ только при низкой исходной концентрации [2]	Токсикологическая оценка продуктов трансформации не проводилась	Требуется токсикологическая верификация
	УФ	УФ-излучение 200–440 нм обеспечивало полную деградацию 5-ФУ; минерализация по содержанию нелетучего органического углерода (NPOC) составляла 18% [30]	Тест Microtox (Vibrio fischeri): острая экотоксичность снижалась; для одного продукта сохранялся генотоксический риск по QSAR	Дезактивация не достигнута

Продолжение Таблицы 2 на стр. 209–211 / Continuation of Table 2 on pages 209–211

Препарат	Методы деградации, реагенты	Основной результат деградации	Токсикологическая верификация	Итоговая интерпретация
5-фторурацил	Xe-лампа / имитированное солнечное излучение	Xe-лампа, 260,2 Вт/м ² , снижала концентрацию 5-ФУ на 32,2%; минерализация не наблюдалась, образующиеся фотопродукты сохраняли токсичность [30]	Тест Microtox (<i>Vibrio fischeri</i>): острая экотоксичность сохранялась	Деактивация не достигнута
	Фото-Фентон Fe(III)-EDDS/H ₂ O ₂	5-ФУ 100 мкг/л полностью разлагался за 1,5 мин в системе фото-Фентона Fe(III)-EDDS/H ₂ O ₂ при концентрации комплекса Fe(III) с этилендиамин-N,N'-дигидратной кислотой (EDDS) 0,1 ммоль/л и H ₂ O ₂ 1 ммоль/л; минерализация по ТОС составляла ≈ 29% [6]	Тест Microtox (<i>Vibrio fischeri</i>): выраженной острой экотоксичности не выявлено; цитотоксичность не оценивалась	Деактивация подтверждена по отдельным показателям
Метотрексат	УФ/TiO ₂	При обработке в системе УФ/TiO ₂ с излучением 254 нм и УФ-лампой мощностью 8 Вт деградация 5-ФУ превышала 99,9% за 4 ч; полная минерализация достигалась через 24 ч, дефторирование составляло 96,7% [8]	Тест Microtox (<i>Vibrio fischeri</i>): острая экотоксичность снижалась, цитотоксичность не оценивалась	Эффективная минерализация
	NaClO; NaDCC	Полная деградация метотрексата при обработке 8,8%-м раствором NaClO или натрия дихлоризоциануратом (NaDCC, 500 мг/мл); продукты реакции в работе не идентифицированы [31]	Тест Mutatox: мутагенная активность снижалась до уровня контроля; цитотоксичность не оценивалась.	Деактивация подтверждена по отдельным показателям
	O ₃ ; O ₃ /MgO	Деградация метотрексата достигала 70% при O ₃ и 87% при O ₃ /MgO; минерализация по ТОС составляла 20% и 45% соответственно [10]	Тест МТТ: снижение цитотоксичности, максимальная жизнеспособность 92% при O ₃ /MgO	Деактивация подтверждена по отдельным показателям
	УФ/PMS	Деградация метотрексата достигала ≈ 95% при облучении 254 нм и концентрации пероксимоносульфата 0,4 ммоль/л; минерализация по ТОС составляла 65%; продукты трансформации частично идентифицированы [9]	Токсикологическая оценка продуктов трансформации не проводилась	Требуется токсикологическая верификация
	УФ/TiO ₂	Полная деградация метотрексата (0,22 ммоль/л) достигалась при УФ-облучении 254 нм в присутствии TiO ₂ (1 мг/л, pH 8,0); минерализация по ТОС не наблюдалась [7]	Тест Microtox (<i>Vibrio fischeri</i>): выраженной острой экотоксичности не выявлено	Деактивация подтверждена по отдельным показателям
УФ/TiO ₂ + HCO ₃ ⁻	Полная деградация метотрексата ускорялась при УФ-облучении 254 нм в присутствии TiO ₂ и гидрокарбонат-иона (HCO ₃ ⁻); минерализация по ТОС не наблюдалась, образовывались более токсичные продукты трансформации [7]	Тест Microtox (<i>Vibrio fischeri</i>): острая экотоксичность возростала	Рост токсичности	
УФ	При облучении 254 нм и 300–450 нм достигалась фотодеградация метотрексата с образованием продуктов N-деметилирования, окисления глутаминового фрагмента и разрыва C–N-связей; минерализация не оценивалась [32]	Тест MTS: цитотоксичность снижалась при обоих режимах облучения; после 254 нм практически устранилась	Тест MTS: цитотоксичность снижалась	Деактивация подтверждена
УФ/H ₂ O ₂ ; УФ/Fe ²⁺ /H ₂ O ₂ ; УФ/TiO ₂	Деградация метотрексата (20 мг/л) при УФ-облучении 200–440 нм превышала 99% в системах УФ/H ₂ O ₂ , УФ/Fe ²⁺ /H ₂ O ₂ и УФ/TiO ₂ ; минерализация по растворённому органическому углероду (DOC) составляла 65,1; 78,4 и 72,1% соответственно [5]	Тест Microtox (<i>Vibrio fischeri</i>): острая экотоксичность снижалась для системы УФ/H ₂ O ₂ ; цитотоксичность не оценивалась	Тест Microtox (<i>Vibrio fischeri</i>): острая экотоксичность снижалась	Деактивация подтверждена по отдельным показателям

Продолжение Таблицы 2. Начало на стр. 207 / Continuation of Table 2. Beginning on page 207

Препарат	Методы деградации, реагенты	Основной результат деградации	Токсикологическая верификация	Итоговая интерпретация
Цитарабин	TiO ₂ /SSL; TiO ₂ /H ₂ O ₂ /SSL; TiO ₂ /S ₂ O ₈ ²⁻ /SSL	При моделируемом солнечном облучении достигалась полная деградация цитарабина; минерализация по ТОС составляла 80% [33]	Тест Microtox (<i>Vibrio fischeri</i>): острая экотоксичность снижалась, цитотоксичность не оценивалась	Деактивация подтверждена по отдельным показателям
	NaClO	Деградация цитарабина превышала 90% при обработке 0,115% раствором NaClO [22]	Токсикологическая оценка продуктов трансформации не проводилась	Требуется токсикологическая верификация
	УФ / H ₂ O ₂	Деградация цитарабина достигала 98% за 120 мин при УФ-облучении 238–334 нм в присутствии H ₂ O ₂ 1000 мкмоль/л и pH 7 [11]	Тест Microtox (<i>Vibrio fischeri</i>): острая экотоксичность возрастала	Рост токсичности
	УФ / K ₂ S ₂ O ₈	Деградация цитарабина достигала 98% за 60 мин при УФ-облучении 238–334 нм в присутствии K ₂ S ₂ O ₈ 200 мкмоль/л и pH 7 [11]	Тест Microtox (<i>Vibrio fischeri</i>): острая экотоксичность возрастала	Рост токсичности
Пеметрексед	NaOH; H ₂ O ₂ ; HCl; радикальное окисление	Максимальная деградация пеметрекседа составляла ≈ 53% при радикальном окислении с использованием 2,2'-азобисизобутиронитрила; после обработки 0,1 моль/л NaOH и 0,3% H ₂ O ₂ сохранялось ≈ 70% и 78% исходного вещества соответственно [34]	Токсикологическая оценка продуктов трансформации не проводилась	Деградация исходного вещества ограничена
	HCl; NaOH; H ₂ O ₂ ; УФ	Во всех изученных стресс-условиях деградация азациитидина не превышала 16% [35]	Токсикологическая оценка продуктов трансформации не проводилась	Деградация исходного вещества ограничена
Гемцитабин	HCl	В 0,1 моль/л HCl при температуре плюс 40 °C сохранялось ≈ 86% исходного вещества [36]	Токсикологическая оценка продуктов трансформации не проводилась	Деградация исходного вещества ограничена
	NaOH	В 0,1 моль/л NaOH при температуре плюс 40 °C сохранялось ≈ 72% исходного вещества [36]	Токсикологическая оценка продуктов трансформации не проводилась	Деградация исходного вещества ограничена
	H ₂ O ₂	При обработке 50% H ₂ O ₂ при температуре плюс 60 °C гемцитабин полностью деградировал [37]	Токсикологическая оценка продуктов трансформации не проводилась	Требуется токсикологическая верификация
Доксорубин; даунорубин; эпирубин; идарубин	NaClO	Антрациклины Полная деградация антрациклинов после обработки 5,25%-м раствором NaClO [38]	Тест Эймса: отрицательный; цитотоксичность не оценивалась	Деактивация подтверждена по отдельным показателям
	H ₂ O ₂ ; Fe ²⁺ /H ₂ O ₂	Система Фентона обеспечивала полную деградацию антрациклинов; при обработке 30%-й H ₂ O ₂ доксорубин и идарубин сохранялись на уровне ≈ 40% от исходного содержания через 24 ч [38]	Тест Эймса: отрицательный; цитотоксичность не оценивалась	Деактивация подтверждена по отдельным показателям
Паклитаксел	NaClO; NaOH	Таксаны Полная деградация паклитаксела (0,24 мг/мл) достигалась при обработке 0,5%-м NaClO или раствором 0,03 моль/л NaOH [39]	Токсикологическая оценка продуктов трансформации не проводилась	Требуется токсикологическая верификация
	NaOH; H ₂ O ₂ ; термическое воздействие	Наиболее выраженная деградация доцетаксела достигалась при щелочном гидролизе 0,1 моль/л NaOH; среди продуктов трансформации идентифицированы 7-эпидоцетаксел и 10-оксодоцетаксел [40]	Токсикологическая оценка продуктов трансформации не проводилась	Требуется токсикологическая верификация

Окончание Таблицы 2 на стр. 211 / End of Table 2 on page 211

Препарат	Методы деградации, реагенты	Основной результат деградации	Токсикологическая верификация	Итоговая интерпретация
Алкалоиды барвинка				
Винбластин	NaClO	Для винбластина наблюдалась быстрая деградация при обработке NaClO 1,05 мг/л с образованием многочисленных продуктов трансформации, включая хлорированные производные [41]	Токсикологическая оценка продуктов трансформации не проводилась	Требуется токсикологическая верификация
Винкристин	NaOH; H ₂ O ₂ ; УФ	Полная деградация винкристина (100 мкг/мл) достигалась при обработке 1 моль/л NaOH; при обработке 30%-й H ₂ O ₂ и УФ-облучении деградация была неполной [42]	Токсикологическая оценка продуктов трансформации не проводилась	Требуется токсикологическая верификация
Производные платины				
Цисплатин	Na ₂ S ₂ O ₃	Гидролизованная форма цисплатина связывались с тиосульфатом натрия с образованием стабильных Pt-S ₂ O ₃ -комплексов [15, 16]	При отсроченном введении тиосульфата натрия <i>in vivo</i> токсичность снижалась	Деактивация подтверждена по отдельным показателям
	DDTC	Платиновые соединения образовывали стабильные комплексы с диэтилдитиокарбаматом натрия (DDTC) [17]	Тест Эймса: отрицательный; цитотоксичность не оценивалась.	Деактивация подтверждена по отдельным показателям
Противоопухолевые антибиотики				
Митоминин С	NaClO	Полная деградация митоминина С достигалась при обработке 5,25%-м раствором NaClO в соотношении 3,0 мл/мг препарата [17]	Тест Эймса: отрицательный; цитотоксичность не оценивалась	Деактивация подтверждена по отдельным показателям
	KMnO ₄	Полная деградация митоминина С достигалась при обработке KMnO ₄ в соотношении 0,91 мг/мг препарата [17]	Тест Эймса: отрицательный; цитотоксичность не оценивалась	Деактивация подтверждена по отдельным показателям
Блеомицин	NaClO	Полная деградация блеомицина достигалась при обработке 5,25%-м раствором NaClO в соотношении 7,0 мл/мг препарата [17]	Тест Эймса: отрицательный; цитотоксичность не оценивалась	Деактивация подтверждена по отдельным показателям
	KMnO ₄	Полная деградация блеомицина достигалась при обработке KMnO ₄ в соотношении 0,34 мг/мг препарата [17]	Тест Эймса: отрицательный; цитотоксичность не оценивалась	Деактивация подтверждена по отдельным показателям
Ингибитор топоизомеразы I, производное камптотецина				
Иринотекан	УФ; TiO ₂ /УФ	При УФ-облучении 290–400 нм деградация иринотекана превышала 90% за 60 мин при pH 7–9; добавление TiO ₂ ускорило процесс [43]	Тест Microtox (<i>Vibrio fischeri</i>): острая экотоксичность сохранялась	Деактивация не достигнута
	REM	При электрохимическом окислении на реактивной электрохимической мембране (REM) с ультразвуковой активацией минерализация иринотекана достигала 94,6%; идентифицированы 7 продуктов трансформации [13]	Токсикологическая оценка продуктов трансформации не проводилась	Деактивация подтверждена по отдельным показателям

ствия. Деконтаминация поверхностей остаётся необходимым элементом безопасной работы, однако её результат следует рассматривать преимущественно как снижение поверхностного загрязнения. Для отходов, содержащих цитостатические препараты, обоснованы раздельный сбор, исключение смешивания с другими потоками медицинских отходов и последующее обезвреживание методами, подтверждёнными для соответствующей группы веществ.

Применение окислительных реагентов требует отдельного подтверждения для конкретного препарата и условий обработки. Даже при снижении содержания исходного цитостатика образование продуктов неполной трансформации ограничивает возможность универсального применения таких средств без дополнительного химико-аналитического и токсикологического контроля.

Проведённый анализ показал, что современные подходы к дезактивации цитостатических препаратов предполагают использование окислительных, фотохимических, фотокаталитических, электрохимических методов и комплексообразования. Выбор подходящего метода определяется химическим строением исходного вещества,

составом матрицы, условиями воздействия и свойствами образующихся продуктов трансформации. При этом универсальный метод дезактивации отсутствует, а эффективность выбранного подхода зависит от химического строения исходного вещества, состава матрицы, условий воздействия и свойств образующихся продуктов трансформации. В связи с этим оценка дезактивации должна проводиться поэтапно и включать выбор подходящего метода деградации, химико-аналитическое определение степени разрушения исходного вещества с идентификацией продуктов трансформации, оценку степени минерализации, токсикологическую характеристику продуктов деградации и последующую интерпретацию полученных результатов с учётом полноты токсикологической верификации.

С учётом широкого использования цитостатических препаратов в медицинской практике, их токсичности и опасности, в том числе в составе отходов, целесообразны разработка и внедрение в нормативно-методическую базу Российской Федерации документов (методических указаний и руководств), содержащих критерии выбора надлежащих методов дезактивации, списки рекомендуемых методов, методик и реагентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Štenglová Netíková I.R., Petruželka L., Šťastný M., Štengl V. Safe decontamination of cytostatics from the nitrogen mustards family. Part one: cyclophosphamide and ifosfamide. *Int. J. Nanomedicine*. 2018; 13: 7971–85. <https://doi.org/10.2147/IJN.S159328>
- Nakaishi M., Takeda K., Nishimura A., Kiriya A., Shibata N. Decontamination efficacy of hypochlorous acid water on cyclophosphamide and 5-fluorouracil residues. *Asian Jour. Hosp. Phar.* 2025; 5(4): 19–27. <https://doi.org/10.38022/ajhp.v5i4.111>
- Fernández L.A., Hernández C., Bataller M., Véliz E., López A., Ledea O., et al. Cyclophosphamide degradation by advanced oxidation processes. *Water Environ. J.* 2010; 24(3): 174–180. <https://doi.org/10.1111/j.1747-6593.2009.00169.x>
- Lutterbeck C.A., Machado E.L., Kümmerer K. Photodegradation of the antineoplastic cyclophosphamide: A comparative study of the efficiencies of UV/H₂O₂, UV/Fe²⁺/H₂O₂ and UV/TiO₂ processes. *Chemosphere*. 2015; 120: 538–46. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.08.076>
- Lutterbeck C.A., Baginska E., Machado E.L., Kümmerer K. Removal of the anti-cancer drug methotrexate from water by advanced oxidation processes: Aerobic biodegradation and toxicity studies after treatment. *Chemosphere*. 2015; 141: 290–6. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.07.069>
- Lin H.H.H., Lin A.Y.C. Solar photo-Fenton oxidation of cytostatic drugs via Fe(III)-EDDS at circumneutral pH in an aqueous environment. *J. Water Process Eng.* 2021; 41: 102066. <https://doi.org/10.1016/j.jwpe.2021.102066> <https://elibrary.ru/wfjyju>
- Lai W.W., Hsu M.H., Lin A.Y. The role of bicarbonate anions in methotrexate degradation via UV/TiO₂: Mechanisms, reactivity and increased toxicity. *Water Res.* 2017; 112: 157–66. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2017.01.040>
- Lin H.H., Lin A.Y. Photocatalytic oxidation of 5-fluorouracil and cyclophosphamide via UV/TiO₂ in an aqueous environment. *Water Res.* 2014; 48: 559–68. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2013.10.011>
- Kanjil M.I., Muneer M., Abdelhaleem A., Chu W. Degradation of methotrexate by UV/peroxymonosulfate: Kinetics, effect of operational parameters and mechanism. *Chin. J. Chem. Eng.* 2020; 28(10): 2658–67. <https://doi.org/10.1016/j.cjche.2020.05.033> <https://elibrary.ru/jqjgfm>
- Alinejad A., Akbari H., Ghaderpoori M., Jeihooni A.K., Adibzadeh A. Catalytic ozonation process using a MgO nanocatalyst to degrade methotrexate from aqueous solutions and cytotoxicity studies in human lung epithelial cells (A549) after treatment. *RSC Adv.* 2019; 9(15): 8204–14. <https://doi.org/10.1039/C9RA00320G>
- Ocampo-Pérez R., Sánchez-Polo M., Rivera-Utrilla J., Leyva-Ramos R. Degradation of antineoplastic cytarabine in aqueous phase by advanced oxidation processes based on ultraviolet radiation. *Chem. Eng. J.* 2010; 165: 581–8. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2010.09.076>
- Siedlecka E.M., Ofiarska A., Fiszka-Borzyszkowska A., Białk-Bielińska A., Stepnowski P., Pieczyńska A. Cytostatic drug removal using electrochemical oxidation with BDD electrode: degradation pathway and toxicity. *Water Res.* 2018; 144: 235–45. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2018.07.035>
- Meng X., Liu Z., Qian X., Tang Sh., Fang Ch., Niu Ju., et al. Enhanced degradation mechanism of anticancer drug irinotecan through low-frequency ultrasound assisted reactive electrochemical membrane. *J. Clean. Prod.* 2023; 383: 135419. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2022.135419> <https://elibrary.ru/xumhdh>
- Dasari S., Tchounwou P.B. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur. J. Pharmacol.* 2014; 740: 364–78. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.07.025>
- Sooriyaarachchi M., Gailer J., Dolgova N.V., Pickering I.J., George G.N. Chemical basis for the detoxification of cisplatin-derived hydrolysis products by sodium thiosulfate. *J. Inorg. Biochem.* 2016; 162: 69–101. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2016.06.012>
- Brock P.R., Maibach R., Childs M., Rajput K., Roebuck D., Sullivan M.J., et al. Sodium thiosulfate for protection from cisplatin-induced hearing loss. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378(25): 2376–85. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801109>
- Benvenuto J.A., Connor T.H., Monteith D.K., Laidlaw J.L., Adams S.C., Matney T.S., et al. Degradation and inactivation of antitumor drugs. *J. Pharm. Sci.* 1993; 82(10): 988–91. <https://doi.org/10.1002/jps.2600821007>
- Lê L.M., Jolivot P.A., Sadou Yaye H., Rieutord A., Bellanger A., Pradeau D., et al. Effectiveness of cleaning of workplace cytotoxic surface. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2013; 86(3): 333–41. <https://doi.org/10.1007/s00420-012-0769-1> <https://elibrary.ru/sjlmke>
- Simon N., Guichard N., Odou P., Decaudin B., Bonnabry P., Fleury-Souverein S. Efficiency of four solutions in removing 23 conventional antineoplastic drugs from contaminated surfaces. *PLoS One.* 2020; 15(6): e0235131. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235131> <https://elibrary.ru/ogqcrb>
- Anastasi M., Rudaz S., Queruau Lamerie T., Odou P., Bonnabry P., Fleury-Souverein S. Efficacy of two cleaning solutions for the decontamination of 10 antineoplastic agents in the biosafety cabinets of a hospital pharmacy. *Ann. Occup. Hyg.* 2015; 59(7): 895–908. <https://doi.org/10.1093/annhyg/mev031>

21. Queruau Lamerie T., Nussbaumer S., Décaudin B., Fleury-Souverain S., Goossens J.F., Bonnabry P., et al. Evaluation of decontamination efficacy of cleaning solutions on stainless steel and glass surfaces contaminated by 10 antineoplastic agents. *Ann. Occup. Hyg.* 2013; 57(4): 456–69. <https://doi.org/10.1093/annhyg/mes087>
22. Sciubba F., Spagnoli M., Iavicoli S., Asaro G., De Luca A., Guglielmi G., et al. Efficacy of sodium hypochlorite in the degradation antineoplastic drugs by NMR spectroscopy. *G. Ital. Med. Lav. Ergon.* 2020; 42(2): 109–20. <https://elibrary.ru/yiyadn>
23. Hansel S., Castegnaro M., Sportouch M.H., De Méo M., Milhavet J.C., Laget M., et al. Chemical degradation of wastes of antineoplastic agents: cyclophosphamide, ifosfamide and melphalan. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 1997; 69(2): 109–14. <https://doi.org/10.1007/s004200050124>
24. Castegnaro M., Adams J., Armour M.A., Berek J., Benvenuto J., Confalonieri C., et al. *IARC Scientific Publications № 73. Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some Antineoplastic Agents.* Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1985.
25. Lopes I.C., de Oliveira S.C.B., Oliveira-Brett A.M. Temozolomide chemical degradation to 5-aminoimidazole-4-carboxamide – electrochemical study. *J. Electroanal. Chem.* 2013; 704: 183–189. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2013.07.011>
26. Saravanan G., Ravikumar M., Jadhav M.J., Suryanarayana M.V., Someswararao N., Acharyulu P.V.R. A stability-indicating LC assay and degradation behavior of temozolomide drug substances. *Chroma.* 2007; 66(3): 291–4. <https://doi.org/10.1365/s10337-007-0306-7>
27. Murray V. 5-Amino-4-imidazolecarboxamide is a mutagen in *E. coli*. *Mutat. Res.* 1987; 190(2): 89–94. [https://doi.org/10.1016/0165-7992\(87\)90037-6](https://doi.org/10.1016/0165-7992(87)90037-6)
28. Berek J., Cvačka J., Zima J., de Méo M., Laget M., Michelon J., et al. Chemical degradation of wastes of antineoplastic agents: amsacrine, azathioprine, asparaginase and thiotepa. *Ann. Occup. Hyg.* 1998; 42(4): 259–266. [https://doi.org/10.1016/s0003-4878\(98\)00023-4](https://doi.org/10.1016/s0003-4878(98)00023-4)
29. Dorr R.T., Soble M., Alberts D.S. Efficacy of sodium thiosulfate as a local antidote to mechlorethamine skin toxicity in the mouse. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1988; 22(4): 299–302. <https://doi.org/10.1007/bf00254235> <https://elibrary.ru/tzgleo>
30. Lutterbeck C.A., Wilde M.L., Baginska E., Leder C., Machado Ê.L., Kümmerer K. Degradation of cyclophosphamide and 5-fluorouracil by UV and simulated sunlight treatments: Assessment of the enhancement of the biodegradability and toxicity. *Environ. Pollut.* 2016; 208(Pt. B): 467–76. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2015.10.016>
31. Wren A.E., Melia C.D., Garner S.T., Denyer S.P. Decontamination methods for cytotoxic drugs. I. Use of a bioluminescent technique to monitor the inactivation of methotrexate with chlorine-based agents. *J. Clin. Pharm. Ther.* 1993; 18(2): 133–7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.1993.tb00579.x>
32. Espinosa A., Néliu S., Lieben P., Skarbek C., Labruère R., Benoit P. Photodegradation of methotrexate in aqueous solution: degradation kinetics and identification of transformation products. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2022; 29(4): 6060–71. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-15820-3> <https://elibrary.ru/smpqkb>
33. Koltsakidou A., Antonopoulou M., Evgenidou E., Konstantinou I., Lambropoulou D.A. Cytarabine degradation by simulated solar assisted photocatalysis using TiO₂. *Chem. Eng. J.* 2017; 316: 823–31. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2017.01.132> <https://elibrary.ru/yxggvj>
34. Jansen P.J., Smith W.K., Baertschi S.W., Dorman D.E., Kemp C.A.J., McCune K.A. Determination of the degradation chemistry of the antitumor agent pemetrexed disodium. *J. Pharm. Sci.* 2016; 105(11): 3256–68. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.06.029>
35. Anusha K., Sowjanya G. Development and validation of stability indicating RP-HPLC method and characterization of degradation products of antineoplastic agent by LCMS-MS. *Int. J. Pharm. Qual. Assur.* 2023; 14(4): 856–61. <https://doi.org/10.25258/ijpqa.14.4.05>
36. Anliker S.L., McClure M.S., Britton T.C., Stephan E.A., Maple S.R., Cooke G.G. Degradation chemistry of gemcitabine hydrochloride, a new antitumor agent. *J. Pharm. Sci.* 1994; 83(5): 716–9. <https://doi.org/10.1002/jps.2600830524>
37. Singh R., Shakya A.K., Naik R., Shalan N. Stability-indicating HPLC determination of gemcitabine in pharmaceutical formulations. *Int. J. Anal. Chem.* 2015; 2015: 862592. <https://doi.org/10.1155/2015/862592>
38. Castegnaro M., De Méo M., Laget M., Michelon J., Garren L., Sportouch M.H., et al. Chemical degradation of wastes of antineoplastic agents. 2: Six anthracyclines: idarubicin, doxorubicin, epirubicin, pirarubicin, aclarubicin, and daunorubicin. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 1997; 70(6): 378–84. <https://doi.org/10.1007/s004200050232> <https://elibrary.ru/awtxgt>
39. Lee S.G., Ambados F., Tkaczuk M., Jankewicz G. Paclitaxel exposure and its effective decontamination. *J. Pharm. Pract. Res.* 2009; 39(3): 181–5. <https://doi.org/10.1002/j.2055-2335.2009.tb00449.x>
40. Malleswara Reddy A., Banda N., Govind Dagdu S., Venugopala Rao D., Kocherlakota CS, Krishnamurthy V. Evaluation of the pharmaceutical quality of docetaxel injection using new stability indicating chromatographic methods for assay and impurities. *Sci. Pharm.* 2010; 78(2): 215–31. <https://doi.org/10.3797/scipharm.0912-14>
41. Negreira N., Regueiro J., López de Alda M., Barceló D. Reactivity of vinca alkaloids during water chlorination processes: identification of their disinfection by-products by high-resolution quadrupole-Orbitrap mass spectrometry. *Sci. Total Environ.* 2016; 544: 635–44. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.12.005>
42. Karadaş Bakırhan N., Akmeşe B., Göver T., İmanzadeh H., Özkan S.A. Degradation studies and thermodynamic parameters in aqueous solution of chemotherapeutic agents: daunorubicin, doxorubicin and vincristine. *J. Res. Pharm.* 2019; 23(5): 822–31.
43. Chatzimpaloglou A., Christophoridis C., Fountoulakis I., Antonopoulou M., Vlastos D., Bais A., et al. Photolytic and photocatalytic degradation of antineoplastic drug irinotecan. Kinetic study, identification of transformation products and toxicity evaluation. *Chem. Eng. J.* 2021; 405: 126866. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.126866> <https://elibrary.ru/fbqxeg>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хамидулина Халида Хизбулаевна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник; руководитель Научного информационно-аналитического центра РПОХБВ ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 121087, Москва, Россия; профессор, заведующая кафедрой гигиены ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 125993, Москва, Россия. E-mail: khalidiya@yandex.ru

Тарасова Елена Владимировна, кандидат химических наук, старший научный сотрудник, зам. руководителя Научного информационно-аналитического центра РПОХБВ ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 121087, Москва, Россия. E-mail: tarasova.ev@fncg.ru

Курпединов Кирилл Сергеевич, химик-эксперт, научный сотрудник Научного информационно-аналитического центра РПОХБВ ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 121087, Москва, Россия. E-mail: kurpedinov.ks@fncg.ru

Назаренко Андрей Константинович, химик-эксперт, младший научный сотрудник Научного информационно-аналитического центра РПОХБВ ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 121087, Москва, Россия. E-mail: Nazarenko.AK@fncg.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Khalidiya Kh. Khamidulina – Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher, Head of the Scientific Information and Analytical Center “Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances” of the F.F. Erismann Federal Scientific Center of Hygiene, Rosпотребнадзор, Moscow, 121087, Russian Federation; Professor, Head of the Department of Hygiene, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, RF Ministry of Health, Moscow, 125993, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-7319-5337> E-mail: khalidiya@yandex.ru

Elena V. Tarasova – Candidate of Chemical Sciences, Senior Research, Deputy Head of the Scientific Information and Analytical Center “Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances” of the F.F. Erismann Federal Scientific Center of Hygiene, Rosпотребнадзор, Moscow, 121087, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-4020-3123> E-mail: tarasova.ev@fncg.ru

Kirill S. Kurpedinov – Expert Chemist, Researcher of the Scientific Information and Analytical Center “Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances” of the F.F. Erismann Federal Scientific Center of Hygiene, Rosпотребнадзор, Moscow, 121087, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-2327-9353> E-mail: kurpedinov.ks@fncg.ru

Andrey K. Nazarenko – Expert Chemist, Junior Researcher of the Scientific Information and Analytical Center “Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances” of the F.F. Erismann Federal Scientific Center of Hygiene, Rosпотребнадзор, Moscow, 121087, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-0178-4540> E-mail: Nazarenko.AK@fncg.ru