

 МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ
RESEARCH METHODS

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Уколов А.И.^{1,2}, Карманов Е.Ю.¹, Ерунова Н.В.¹, Радиллов А.С.¹

Разработка методики измерений наиболее чувствительного биомаркера несимметричного диметилгидразина в моче человека

¹ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека»

Федерального медико-биологического агентства, 188663, Ленинградская область, Российская Федерация;

²ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства», 192019, Санкт-Петербург, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Несимметричный 1,1-диметилгидразин (далее – НДМГ) – высокотоксичное, канцерогенное вещество 1-го класса опасности, является основным азотсодержащим ракетным топливом, однако к настоящему времени в Российской Федерации и за рубежом не разработаны эффективные методы количественного определения биомаркеров НДМГ в биологических средах работников ракетно-космической отрасли.

Цель исследования – разработка нового высокочувствительного метода биологического мониторинга НДМГ по наиболее чувствительному биомаркеру экспозиции – диметилгидразону пиридоксаля в моче человека методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС).

Материал и методы. Измерение массовых концентраций диметилгидразона пиридоксаля в моче выполняли методом ВЭЖХ-МС/МС в режиме обращенно-фазной ВЭЖХ с предварительным концентрированием методом твердофазной экстракции. Для обеспечения единства измерений был синтезирован стандартный образец диметилгидразона пиридоксаля в ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России по описанной ранее схеме.

Результаты. Методика измерения массовых концентраций диметилгидразона пиридоксаля в моче в диапазоне от 10 нг/мл до 1 мкг/мл методом ВЭЖХ-МС с твердофазной экстракцией разработана, метрологически аттестована и внесена в Федеральный реестр «Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений».

Ограничения исследования. Обеспечение нижнего предела количественного определения достигается только за счет применения тандемного масс-селективного детектора. При использовании одноквадрупольных детекторов предел увеличивается на порядок.

Заключение. Биологический мониторинг производственного воздействия НДМГ на организм людей, контактирующих с ним, целесообразно проводить на основе количественного определения диметилгидразона пиридоксаля в моче методом ВЭЖХ-МС. Разработанная методика позволяет проводить измерения массовых концентраций диметилгидразона пиридоксаля в моче в диапазоне от 10 нг/мл до 1 мкг/мл, что, согласно оценке, позволит выявить поступление за одну смену 210 мкг НДМГ на человека массой 70 кг, соответствующее 8-часовой экспозиции к концентрации 21 мкг/м³ или 1/5 ПДК_{п.з.} (0,1 мг/м³).

Ключевые слова: НДМГ; биомониторинг; методика измерений; хромато-масс-спектрометрия

Соблюдение этических стандартов. Исследование не требует представления заключения по биоэтической этике.

Для цитирования: Уколов А.И., Карманов Е.Ю., Ерунова Н.В., Радиллов А.С. Разработка методики измерений наиболее чувствительного биомаркера несимметричного диметилгидразина в моче человека. *Токсикологический вестник*. 2024; 32(2): 108–114. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2024-32-2-108-114>

Для корреспонденции: Уколов Антон Игоревич, кандидат хим. наук, зам. заведующего отделом токсикологии ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, 188663, Ленинградская область, Российская Федерация. E-mail: AntonUkolov@gmail.com

Участие авторов: Уколов А.И. – концепция, сбор и обработка материала, написание текста; Карманов Е.Ю. – выполнение измерений и исследований; Ерунова Н.В. – обзор литературы и обработка результатов; Радиллов А.С. – редактирование. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила в редакцию: 17.12.2023 / Принята в печать: 19.02.2024 / Опубликовано: 27.04.2024

Anton I. Ukolov^{1,2}, Evgeniy Yu. Karmanov¹, Nataliya V. Erunova¹, Andrey S. Radilov¹

Development of a method for measuring the most sensitive biomarker of unsymmetrical dimethylhydrazine in human urine

¹FSUE "Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology" FMBA of Russia, 188663, Leningrad Region, Russian Federation;

²FSBF SCCT of S.N. Golikov Federal Medical-Biological Agency

ABSTRACT

Introduction. Unsymmetrical 1,1-dimethylhydrazine (UDMH), a highly toxic, carcinogenic substance of the 1st hazard class, is the main nitrogen-containing rocket fuel, but to date, in the Russian Federation and abroad, effective methods have not been developed for the quantitative determination of UDMH biomarkers in biological among workers in the rocket and space industry.

The aim of the study is to develop a new highly sensitive method for biological monitoring of UDMH using the most sensitive exposure biomarker – pyridoxal dimethylhydrazone in human urine using high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection (HPLC-MS/MS).

Material and methods. Measurement of mass concentrations of pyridoxal dimethylhydrazone in urine was performed by HPLC-MS/MS in reverse-phase HPLC mode with preliminary concentration by solid-phase extraction. To ensure the uniformity of measurements, a standard sample of pyridoxal dimethylhydrazone was synthesized domestically according to the previously described scheme [9].

Results. A method for measuring mass concentrations of pyridoxal dimethylhydrazone in urine in the range from 10 ng/ml to 1 µg/ml was developed, metrologically certified and entered into the Federal Register by HPLC-MS with solid-phase extraction.

Limitations of the study. Ensuring the lower limit of quantification is achieved only through the use of a tandem mass selective detector. When using single quadrupole detectors, the limit increases by an order of magnitude.

Conclusion. It is advisable to carry out biological monitoring of the industrial effects of UDMH on the body of people in contact with it based on the quantitative determination of pyridoxal dimethylhydrazone in urine using the HPLC-MS method. The developed method makes it possible to measure the mass concentrations of pyridoxal dimethylhydrazone in urine in the range from 10 ng/ml to 1 µg/ml, which, according to estimates, will reveal the intake of 210 µg of UDMH per person weighing 70 kg per shift, corresponding to an 8-hour exposure to concentration 21 µg/m³ or 1/5 TWA (0.1 mg/m³).

Keywords: UDMH; biomonitoring; measurement technique; gas chromatography-mass spectrometry

Compliance with ethical standards. The study does not require the submission of a biomedical ethics report.

For citation: Ukolov A.I., Karmanov E.Yu., Erunova N.V., Radilov A.S. Development of a method for measuring the most sensitive biomarker of unsymmetrical dimethylhydrazine in human urine. *Toksikologicheskii vestnik / Toxicological Review*. 2024; 32(2): 108–114. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2024-32-2-108-114> (in Russian)

For correspondence: Anton I. Ukolov, Deputy Head of the Department of Toxicology, Federal State Unitary Enterprise "Research Institute of State Petroleum Research", FMBA of Russia, Leningrad Region. E-mail: AntonUkolov@gmail.com

Authors contribution: Ukolov A.I. – concept, collection and processing of material, writing text; Karmanov E.Yu. – performing measurements and research; Erunova N.V. – literature review and processing of results; Radilov A.S. – editing. All co-authors – approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest

Funding. The study had no sponsorship.

Received: December 17, 2023 / Accepted: February 19, 2024 / Published: April 27, 2024

Введение

Несимметричный 1,1-диметилгидразин (далее – НДМГ) является высокотоксичным, канцерогенным веществом 1-го класса опасности. Гигиенические нормативы составляют: ПДК_{атм.с.с.} 0,001 мг/м³, ПДК_{атм.с.г.} 0,001 мг/м³, ПДК_{р.з.} 0,1 мг/м³. Гигиенические нормативы содержания НДМГ в биосредах ни в России ни за рубежом не установлены.

НДМГ вызывает отравление при любом пути поступления в организм: вдыхании паров, попадании внутрь с пищей, водой, а также через кожу. В основном НДМГ используется в качестве высокоэнергетического ракетного топлива на отечественных межконтинентальных баллистических ракетах РЗБМ2 «Воевода», ракетах-носителях «Космос», «Циклон», «Протон»; американских – семейства «Титан»; французских – семейства «Ариан»; в двигательных установках пилотируемых кораблей и автоматических спутников, орбитальных и межпланетных станций, много-разовых космических кораблей [1].

В настоящее время в Российской Федерации и за рубежом отсутствуют методы обнаружения, идентификации и количественного определения НДМГ в биологических средах рабочих, занятых на работах с азотсодержащими компонентами ракетных топлив [2–4].

В Российской Федерации разработаны только одни методические указания по методам контроля диметилгидразина в крови малочувствительным спектрофотометрическим методом (МУК 4.1.003–13) в диапазоне от 1,0 до 10,0 мкг/мл. Метод основан на взаимодействии НДМГ 4-пиридинкарбоксальдегидом и регистрации поглощения при 380 нм на спектрофотометре СФ-26.

Наиболее токсичным метаболитом НДМГ является нитрозодиметиламин (далее – НДМА), обуславливающий канцерогенное действие основного вещества, поэтому ряд источников указывает на необходимость определения НДМА в биологических средах [5, 6].

В табл. 1 приведены пределы количественного определения известных методик измерений НДМГ и его метаболитов в биологических образцах.

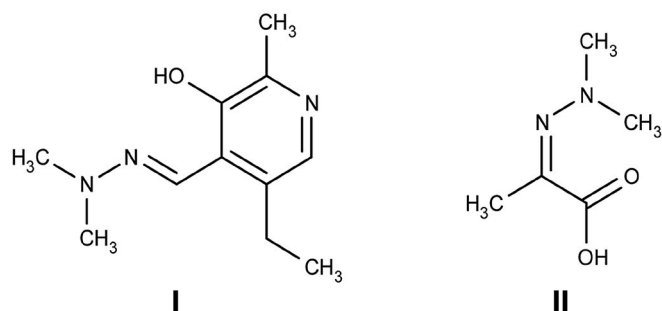
В доступной литературе сведения о связи концентраций НДМГ в крови людей с поглощенной дозой отсутствуют. Однако результаты определения НДМГ в крови экспериментальных животных при внутрижелудочном введении 10 мг/кг НДМГ (эквивалентной 1/16 DL₅₀) [9], позволили заключить, что ожидаемые концентрации НДМГ в крови значительно ниже 1 мкг/мл, следовательно предела обнаружения в 1 мкг/мл недостаточно для обнаружения хронического воздействия НДМГ на персонал.

Таблица 1 / Table 1

Методы определения НДМГ и его метаболитов в биологических средах

Limits of UDMH and its metabolites detection in biological samples

Метод		Пределы измерений
Спектрофотометрический метод определения НДМА в биосредах (кровь, моча)		Нижний предел измерений 0,2 мкг/дм ³
Измерение массовых концентраций метаболитов НДМГ – N-нитрозоаминов (N-нитрозодиметиламин, N-нитрозодиэтиламин) в моче методом капиллярной газовой хроматографии (МУК 4.1.3231–14)	N-нитрозодиметиламин	Диапазон измерения от 0,02 до 0,6 мкг/дм ³
Измерение массовых концентраций метаболитов НДМГ – N-нитрозоаминов (N-нитрозодиметиламин, N-нитрозодиэтиламин) в крови методом капиллярной газовой хроматографии (МУК 4.1.3479–17)	N-нитрозодиметиламин	Диапазон измерения от 0,002 до 0,1 мкг/дм ³
Измерение массовой концентрации НДМГ в моче методом ионной хроматографии с амперометрическим детектированием		Диапазон измерений от 0,01 до 2,0 мкг/дм ³ Рег. номер: KZ.07.00.03799-2018 Номер свидетельства: 35-02 (сертификат действителен до 25.12.2023 г.)
Измерение массовой концентрации НДМГ в крови методом ионной хроматографии с амперометрическим детектированием		Диапазон измерений от 0,1 до 20,0 мкг/дм ³ Рег. номер: KZ.07.00.03800-2018 Номер свидетельства: 36-02 (сертификат действителен до 25.12.2023 г.)
Метод термозенергетического измерения массовой концентрации в крови и моче [7]	N-нитрозодиметиламин	Предел обнаружения 0,1 мкг/л
Метод масс-спектрометрического измерения массовой концентрации в моче [8]	N-нитрозодиметиламин	Нижний предел обнаружения 10–80 нг/л



Структурные формулы диметилгидразона пиридоксалия (I) и *syn*-изомера диметилгидразона пировиноградной кислоты (II).

Structural formulas of pyridoxal dimethylhydrazone (I) and the *syn* isomer of pyruvic acid dimethylhydrazone (II).

В связи с этим большое значение приобретает создание новых подходов к определению производственного воздействия НДМГ на персонал ракетно-космической отрасли и население прилегающих к химически опасным объектам районов. Путем повышения чувствительности методов биологического мониторинга является использование биомаркеров экспозиции в качестве аналитов и разработка высокочувствительных методов их измерения [10].

Несмотря на масштабное использование несимметричного диметилгидразина в отечественной ракетно-космической отрасли, в литературе до сих пор не были описаны биомаркеры экспозиции к нему в плазме крови и моче. Биомаркеры эффекта при этом известны: содержание витамина В₆ в крови, активность витамина В₆ в плазме или эритроцитах, нагрузочный тест с триптофаном [11]: нагрузочный тест с триптофаном имеет большое диагностическое значение при диагностике синдрома Клаппа — Комровера и витамин В₆-зависимых состояний. У обследуемых собирается суточная моча до пероральной нагрузки триптофаном и спустя одни сутки после нагрузки. Триптофан дается во время завтрака в 100 мл кефира или с яблочным пюре из расчета 70 мг на 1 кг массы тела.

Маркером окислительного повреждения ДНК при отравлении НДМГ является 8-оксогуанин [12].

Ранее нами было установлено, что основными метаболитами НДМГ и потенциальными биомаркерами экспозиции к нему являются диметилгидразоны пиридоксалия (витамина В₆) и пировиноградной кислоты (пирувата) (см. рисунок), а также показана возможность определения неметаболизированной формы НДМГ в крови и моче методом ВЭЖХ-МС [9].

Наиболее чувствительным биомаркером НДМГ оказался диметилгидразон пиридоксалия (I),

его концентрация достигает 850 нг/мл в плазме крови и 30 мкг/мл в моче крыс. При этом концентрации неметаболизированной формы НДМГ на порядок ниже: 10–60 нг/мл НДМГ в плазме крови и 0,2–2,0 мкг/мл в моче.

Материал и методы

Измерение массовых концентраций диметилгидразона пиридоксалия в моче выполняли методом ВЭЖХ-МС/МС с использованием жидкостного хроматографа "Dionex", оснащенного масс-селективным детектором TSQ Quantum Access Max фирмы "Thermo Scientific", колонкой Zorbax Sb-Aq (фирма "Agilent") длиной 100 мм, внутренним диаметром 2,1 мм, зернением 1,8 мкм и программным обеспечением Thermo Xcalibur.

Стандартный образец диметилгидразона пиридоксалия был синтезирован и охарактеризован в ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России по описанной ранее схеме [9].

Извлечение диметилгидразона пиридоксалия из мочи осуществляли методом твердофазной экстракции на картриджах "Strata" (картридж для твердофазной экстракции, фирма "Strata", кат. № 8B-S100-UBL) следующим образом: в исследуемый образец мочи, объемом 2 мл, добавляли 0,1 мл 10% раствора КОН и пропускали через картридж "Strata", предварительно кондиционированный 2 мл метанола и 2 мл дистиллированной воды, со скоростью 30–40 капель в 1 мин. Затем картридж промывали 2 см³ 30% раствора метанола в воде и сушили под вакуумом, пропуская через него ток воздуха, в течение 30 с. Аналит элюировали 1 мл метанола и сушили картридж по описанной выше процедуре. Элюат собирали в вialу для автодозатора вместимостью 1,5 мл и упаривали досуха в токе азота. Добавляли 1 мл 0,1% раствора муравьиной кислоты в воде. Подготовленную пробу объемом 10 мкл вводили в хроматограф.

Условия хроматографического разделения:

- объемная скорость подвижной фазы через колонку – 0,02 см³/мин;
- температура термостата колонки – 50 °С;
- объем вводимой пробы – 0,01 см³;
- время анализа – 15 мин;
- состав подвижной фазы:
 - компонент А – 0,1% раствор муравьиной кислоты в деионизированной воде;
 - компонент В – ацетонитрил для градиентной ВЭЖХ;
- режим хроматографического элюирования – градиентный.

Соотношение компонентов подвижной фазы представлено в табл. 2

Таблица 2 / Table 2

Соотношение компонентов подвижной фазы
Mobile phase components gradient programm

Время, мин	Соотношение компонентов подвижной фазы	
	A, %	B, %
0,00	100	0
2,00	100	0
9,50	20	80
9,70	20	80
9,80	100	0
15,00	100	0

Условия масс-спектрометрического детектирования:

- скорость потока газа-осушителя – 35 у.е.;
- скорость потока вспомогательного газа – 10 у.е.;
- температура распыляющего капилляра – 350 °С;
- температура проводящего капилляра – 350 °С;
- напряжение на капилляре – 3000 В;
- режим детектирования – регистрация положительных ионов в диапазоне m/z от 50 до 500.

Аналитические характеристики целевого соединения приведены в табл. 3.

Идентификацию целевого вещества проводили по времени хроматографического удерживания и масс-спектрометрическим характеристикам. Для количественного определения применяли метод абсолютной градуировки.

Результаты и обсуждение

Для биологического контроля производственного воздействия НДМГ на персонал объектов ракетно-космической отрасли нами разработана методика измерений массовых концентраций диметилгидразона пиридоксаля (I) в моче в диапазоне от 10 нг/мл до 1 мкг/мл методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-селективным детектированием с регистрацией положительных ионов.

В качестве метода предварительной подготовки образцов для анализа и извлечения аналита нами были опробованы жидкость-жидкостная экстракция толуолом, показавшая неудовлетворительные степени извлечения, а также твердофазная экстракция на патронах Strata-X, на которых удалось получить воспроизводимые и удовлетворительные результаты исследований. Метрологические характеристики методики приведены в табл. 4:

Жидкость-жидкостную экстракцию проводили следующим образом: в 2 мл заведомо чистого образца мочи вносили $1 \cdot 10^{-2}$ мг НДМГ-В₆ и добавляли 0,3 мл 10% NH₄OH, а также 2 мл деионизированной воды для снижения матричного эффекта.

В качестве органических экстрагентов опробованы толуол и хлористый метилен. Степени извлечения были неудовлетворительны и составили не более 10%.

Твердофазную экстракцию проводили следующим образом: в 2 мл заведомо чистого образца

Таблица 3 / Table 3

Аналитические характеристики диметилгидразона пиридоксаля
Analytical parameters of dimethylhydrazone of pyridoxal

Целевое вещество	Время удерживания, мин	m/z иона-прекурсора	Энергия соударения, В	m/z дочернего иона
Диметилгидразон пиридоксаля	9,81	210	25	119
				149
				165

Таблица 4 / Table 4

Диапазон измерений, относительные значения показателей точности, правильности, повторяемости, воспроизводимости и предела воспроизводимости

Measurement range, relative values of accuracy, accuracy, repeatability, reproducibility and reproducibility limit

Показатель	Диапазон измерений от $1,0 \cdot 10^{-5}$ до $1,0 \cdot 10^{-3}$ мг/см ³ , %
Относительное среднеквадратическое отклонение повторяемости, σ	11
Относительное среднеквадратическое отклонение воспроизводимости, σ_R	7
Границы относительной систематической погрешности при доверительной вероятности $p = 0,95$, $\pm d_c$	23
Показатель точности (границы относительной погрешности при доверительной вероятности $p = 0,95$), $\pm d$	30

мочи вносили $1 \cdot 10^{-2}$ мг НДМГ-В₆. Для извлечения метаболита опробованы два типа картриджей: Oasis и Strata. Для предотвращения матричного эффекта, в исследуемый образец добавляли 0,1 мл 10% КОН с последующей промывкой 30% метанолом. В результате удалось получить воспроизводимые и удовлетворительные результаты извлечения.

Для регистрации аналитического сигнала, нами была опробована газовая хроматография с одноквадрольным масс-анализатором. Однако показано, что методы газовой хромато-масс-спектрометрии и газовой хроматографии с азотно-фосфорным детектором не позволяют преодолеть предел обнаружения 10 мкг/мл.

Применение ВЭЖХ вместо газовой хроматографии и использование тандемных масс-анализаторов с вторичной фрагментацией иона-прекурсора (210>119; 210>149; 210>165) позволило снизить предел обнаружения до требуемых 10 нг/мл. Предел детектирования составил при этом 0,1 нг/мл при отношении сигнал – шум 178. В ходе оценки метрологических характе-

ристик методики, нами показано, что диапазон количественного определения составляет от 10^{-5} до 10^{-3} мг/мл мочи.

Выводы

1. Биологический мониторинг производственного воздействия НДМГ на организм людей, контактирующих с ним, целесообразно проводить на основе количественного определения диметилгидразона пиридоксаля в моче методом ВЭЖХ-МС.

2. Разработанная методика позволяет проводить измерения массовых концентраций диметилгидразона пиридоксаля в моче в диапазоне от 10 нг/мл до 1 мкг/мл, что, согласно оценке, позволит выявить поступление за одну смену 210 мкг НДМГ на человека массой 70 кг, соответствующее 8-часовой экспозиции к концентрации 21 мкг/м³ или 1/5 ПДК_{п.з.} (0,1 мг/м³).

3. Методика прошла метрологическую аттестацию (№ свидетельства об аттестации 222.0080/RA.RU.311866/2023) и внесена в Федеральный реестр (ФР.1.31.2023.47016).

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 5–8, 11 см. в References)

1. Бугаев П.А., Антушевич А.Е., Рейнюк В.Л., Башарин В.А., Зацепин В.В. Гидразин и его производные: токсикологическая характеристика. *Современные проблемы науки и образования*. 2017; 4: 31.
2. Мешков Н.А. Методические основы оценки влияния последствий ракетно-космической деятельности на здоровье населения, проживающего вблизи районов падения отделяющихся частей ракет-носителей. *Российский биомедицинский журнал*. 2009; (10): 57–80.
3. Панин Л.Е., Перова А.Ю. Медико-социальные и экологические проблемы использования ракет на жидком топливе (гептил). *Сибирское отделение Российской академии медицинских наук*. 2006; 26(1): 124–31.
4. Робертус Ю.В., Пузанов А.В., Любимов Р.В., Архипов И.А., Горбачев И.В. Анализ распределения фрагментов отделяющихся частей ракетноносителей «Протон» на территории Республики Алтай. *Мир науки, культуры, образования*. 2013; (2): 314–7.
5. Уколов А.И., Лаптев Д.С., Карманов Е.Ю., Каракашев Г.В., Криворотов Д.В., Богаченков А.С., Нечакина О.В., Бобков Д.В., Петунов С.Г. Новые биомаркеры несимметричного диметилгидразина. *Токсикологический вестник*. 2022; 30(3): 182–190. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-3-182-190>.
6. Уколов А.И., Радиллов А.С. О развитии идей биологического контроля производственного воздействия вредных химических веществ (дискуссия). *Мед. труда и пром. экол.* 2022; 62(11): 740–746. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-11-740-746>
7. Манухов И.В., Вагапова Э.Р., Кессених А.Г. и др. *Экспериментальные исследования влияния низких концентраций гептила и продуктов его гидролиза на воду и биологические объекты. Под редакцией Л.С. Ягузинского*. Москва: Московский физико-технический институт (государственный университет); 2015. <https://elibrary.ru/zammxr>

REFERENCES

1. Bugaev P.A., Antushevich A.E., Reinyuk V.L., Basharin V.A., Zatsepin V.V. Hydrazine and its derivatives: toxicological characteristics. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017; 4: 31. (in Russian)
2. Meshkov N.A. Methodological basis for assessing the impact of rocket and space activities on the health of the population living near areas where the separated parts of launch vehicles fall. *Rossiiskii biomeditsinskii zhurnal*. 2009; (10): 57–80. (in Russian)
3. Panin L.E., Perova A.Yu. Medical, social and environmental problems of using liquid fuel rockets (UDMH). *Sibirskoe otделение Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2006; 26(1): 124–31. (in Russian)
4. Robertus Yu.V., Puzanov A.V., Lyubimov R.V., Arkhipov I.A., Gorbachev I.V. Analysis of the distribution of fragments of separated parts of Proton launch vehicles on the territory of the Altai Republic. *Mir nauki, kul'tury, obrazovaniya*. 2013; (2): 314–7. (in Russian)
5. Koseniauskas R., Burak E.S. Reduced Blood Clearance and Increased Urinary Excretion of Nitrosodimethylamine in Patas Monkeys Exposed to Ethanol or Isopropyl Alcohol. *American Association for Cancer Research*. 1992; 52: 1463–8.
6. Tomera J.F., Skipper P.L., Wishnoc J.S. Inhibition of N-nitrosodimethylamine metabolism by ethanol and other inhibitors in the isolated perfused rat liver. *Carcinogenesis* (Lond.). 1984; 5: 113–6.
7. Garland W.A., Kuenzig W., Rubio F., Kornychuk H., Norkus E.P., Conney A.H. Urinary Excretion of Nitrosodimethylamine and Nitrosoproline in Humans: Interindividual and Intraindividual Differences and the Effect of Administered Ascorbic Acid and a-Tocopherol. *Cancer research*. 1986; 46(10): 5392–400.
8. Dunn S.R., Pensabene J.W., Simenhoff M.L. Analysis of human blood for volatile N-nitrosamines by gas chromatography-chemiluminescence detection. *Journal of Chromatography*. 1986; 377: 35–47.
9. Ukolov A.I., Laptev D.S., Karmanov E.Yu., Karakashev G.V., Krivorotov D.V., Bogachenkov A.S., Nechaikina O.V., Bobkov D.V., Petunov S.G. New biomarkers for 1,1-dimethylhydrazine. *Toxicological Review*. 2022; 30(3): 182–190. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-3-182-190> (in Russian)
10. Ukolov A.I., Radilov A.S. On the Development of Ideas for Biological Control of Occupational Exposure to Harmful Chemicals (discussion). *Med. truda i prom ekol*. 2022; 62(11): 740–746. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-11-740-746> (in Russian)
11. Carlsen L., Kenesova O.A., Batyrbekova S.E. A preliminary assessment of the potential environmental and human health impact of unsymmetrical dimethylhydrazine as a result of space activities. *Chemosphere*. 2007; 67(6): 1108–16. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2006.11.046>
12. Manukhov I.V., Vagapova E.R., Kessenix A.G., et al. *Experimental studies of the effect of low concentrations of heptyl and its hydrolysis products on water and biological objects / Yaguzhinsky L.S. [Eksperimental'nye issledovaniya vliyaniya nizkikh koncentracij heptila i produktov ego gidroliza na vodu i biologicheskie ob'ekty. Pod redakciej L.S. Yaguzhinskogo]*. Moscow: Moscow Institute of Physics and Technology (State University); 2015. <https://elibrary.ru/zammxr> (in Russian)

ОБ АВТОРАХ:

Уколов Антон Игоревич – канд. хим. наук, заведующий отделом токсикологии ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА, 188663, Ленинградская область, Российская Федерация. E-mail: AntonUkolov@gmail.com

Карманов Евгений Юрьевич – научный сотрудник ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, 188663, Ленинградская область, Российская Федерация. E-mail: karmanov@gpetch.ru

Ерунова Наталья Викторовна – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА, 188663, Ленинградская область, Российская Федерация. E-mail: erunova@gpetch.ru

Радилев Андрей Станиславович – доктор мед. наук, профессор, и.о. директора ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, ФМБА, 188663, Ленинградская область, Российская Федерация. E-mail: radilov@gpetch.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Anton I. Ukolov, Candidate of Chemical Sciences, Head of the Department of Toxicology of the Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology of the Federal medical and biological Agency, 188663, Leningrad Region, Russian Federation. E-mail: AntonUkolov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2911-1260>, Scopus Author ID: 25321116600, Researcher ID: S-2545-2016

Evgenii Yu. Karmanov, Researcher of the Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology of the Federal medical and biological Agency, 188663, Leningrad Region, Russian Federation. E-mail: karmanov@gpetch.ru

Natalia V. Erunova, Candidate of Medical Sciences, Leading researcher of the Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology of the Federal medical and biological Agency, 188663, Leningrad Region, Russian Federation. E-mail: erunova@gpetch.ru, AuthorID: 319691.

Andrej S. Radilov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Acting Director of the Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology of the Federal medical and biological Agency, Leningrad Region, Russian Federation. E-mail: radilov@gpetch.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0776-7434>, SPIN-код: 2081-5320, AuthorID: 631675, Scopus ID 6507193049.

