

УДК 613.6:615.9

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА 1,3,5-ТРИОКСАНА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Гертан Н.А.¹, Минигалиева И.А.¹, Федотова Л.А.², Шеломенцев И.Г.¹

¹ ФБУН «Екатеринбургский медицинский – научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия;

² ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Федерального медико-биологического агентства, 119121, Москва, Россия

1,3,5-триоксан широко используется в промышленности (синтез альдегидов, полимеров и др.) и в быту (сырьё для топливных брикетов). Несмотря на то, что класс опасности 1,3,5-триоксана на территории Российской Федерации не установлен, имеющиеся сведения указывают на опасность для населения, особенно для работников промышленных предприятий, что делает актуальным данный обзор для дальнейшего нормирования и разработки профилактических мероприятий.

Цель исследования – анализ и обобщение научных сведений о токсических свойствах 1,3,5-триоксана, его механизме действия и оказываемых им вредных эффектов на организм человека.

Материал и методы. Поиск информации осуществлялся по отечественным (eLIBRARY.RU, КиберЛенинка) и зарубежным (PubMed, Google Scholar) базам данных и электронным библиотекам, патентным документам. При поиске на eLIBRARY.RU из 890 статей отобрано 2, на КиберЛенинке из 19 – отобрано 2, на PubMed из 21 результата – отобрано 13, на Google Scholar из 406 результатов – отобрано 15 статей; патентных документов – 5.

Результаты. Анализ литературных данных показал, что 1,3,5-триоксан проникает в органы и ткани, в том числе через гематоэнцефалический и гематоплацентарный барьеры, однако не обладает кумулятивными свойствами. Он не оказывает острого токсического, мутагенного и генотоксического воздействия, однако вызывает нарушения нервной и репродуктивной систем у обоих полов и пагубно

влияет на жизнеспособность и постнатальный рост детей, подвергавшихся воздействию внутриутробно.

Ключевые слова: токсичность, 1,3,5-триоксан, s-триоксан, вредные эффекты, токсикокинетика, репротоксичность, эмбриотоксичность.

Для цитирования: Гертан Н.А., Минигалиева И.А., Федотова Л.А., Шеломенцев И.Г. Токсикологическая оценка 1,3,5-триоксана (обзор литературы). Медицина труда и экология человека. 2025; 3: 150-163.

Для корреспонденции: Гертан Наталья Александровна – младший научный сотрудник ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, e-mail: gertan00@mail.ru.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24412/2411-3794-2025-10310>

TOXICOLOGICAL ASSESSMENT OF 1,3,5-TRIOXANE: A LITERATURE REVIEW

Gertan N.A.¹, Minigalieva I.A.¹, Fedotova L.A.², Shelomentsev I.G.¹

¹ Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, Russia

² Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks, Moscow, Russia

1,3,5-trioxane is widely used in industry (for synthesis of aldehydes, polymers, etc.) and in everyday life (as a raw material for fuel briquettes). Despite the fact that the hazard class of 1,3,5-trioxane has not been established in the Russian Federation, the available data indicate danger to the population, especially to industrial workers, which makes this review relevant for further standardization and development of preventive measures.

Objective: To analyze and summarize scientific data on the toxic properties of 1,3,5-trioxane, its mechanism of action and adverse human health effects.

Material and Methods: The search for information was carried out in domestic (eLIBRARY.RU, CyberLeninka) and foreign (PubMed, Google Scholar) databases and electronic libraries, patent documents. When searching on eLIBRARY.RU, 2 articles were

selected out of 890, on CyberLeninka – 2 out of 19, on PubMed – 13 out of 21 search results, and on Google Scholar – 15 out of 406 papers; five patents were also eligible for inclusion in the review.

Results: The analysis of published data shows that 1,3,5-trioxane penetrates organs and tissues, including the blood-brain and hematoplacental barriers, but does not have cumulative properties. It has no acute toxic, mutagenic or genotoxic effects, but causes disorders of the nervous and reproductive systems in both sexes and adversely affects viability and postnatal growth of the children exposed *in utero*.

Keywords: toxicity, 1,3,5-trioxane, s-trioxane, adverse effects, toxicokinetics, reprotoxicity, embryotoxicity.

For citation: Gertan N.A., Minigalieva I.A., Fedotova L.A., Shelomentsev I.G. Toxicological assessment of 1,3,5-trioxane: A literature review. *Occupational Health and Human Ecology*. 2025; 3: 150-163.

For correspondence: Natalia A. Gertan, Junior Researcher, Department of Toxicology and Bioprophylaxis, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, e-mail: gertan00@mail.ru.

Funding: This research received no external funding.

Conflict of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24412/2411-3794-2025-10310>

1,3,5-триоксан (триоксиметилен. s-триоксан, метаформальдегид) является гетероциклическим органическим соединением ($C_3H_6O_3$), имеющим вид белых кристаллов²³ [1]. На территории Российской Федерации (РФ) класс опасности и предельно допустимые концентрации (ПДК) не установлены²⁴, однако по данным агентства по охране окружающей среды США (EPA) определены NOAEL (уровень воздействия веществ без наблюдаемых побочных эффектов) и LOAEL (минимальная действующая доза) при ингаляционном и пероральном путях

²³ Федеральный регистр потенциально опасных химических и биологических веществ, утверждённый Постановлением Правительства РФ от 20 июля 2013 г. № 609. Информационная карта «1,3,5-Триоксан». Регистрационный номер: ВТ-005339. <https://rphhv.ru/online/detail.html?id=5339> (дата обращения: 20.06.2025) (далее – Информационная карта «1,3,5-Триоксан»)

²⁴ СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания». – М. : Официальный интернет-портал правовой информации, 2021. – 469 с. (далее – СанПиН 1.2.3685-21)

поступления²⁵. Основная область применения 1,3,5-триоксана – химическая промышленность¹, в частности, его используют для синтеза изопрена [2], изопренола [3], бутадиена-1,3 [4], формальдегида [5], а также как реагент в реакциях полимеризации альдегидов, в том числе для получения γ -полиоксиметилена (γ -ПОМ) [6]. Он также используется в качестве дезинфицирующего средства и альтернативы спиртовому топливу в твёрдых топливных брикетах [7].

1,3,5-Триоксан обладает раздражающими, репротоксичными и тератогенными свойствами [8]. Дополнительную опасность привносит то, что при его длительном хранении в воздух выделяется формальдегид – токсичное вещество 2 класса опасности с рефлекторно-резорбтивным действием²⁶. 1,3,5-триоксан деполимеризуется до формальдегида при $\text{pH} \leq 7$ (слабокислая среда), а в нейтральной ($\text{pH} = 7$) и щелочной ($\text{pH} > 7$) средах он стабилен [8].

В окружающую среду данное соединение может попадать с отходами производства, в том числе при утилизации на свалках. 1,3,5-триоксана был обнаружен при анализе твёрдых отходов из региона Воеводина, Сербия [9]. В ходе производственных процессов (навеска, загрузка) возможен выброс вещества в воздух рабочей зоны, что увеличивает риски для здоровья работников промышленных предприятий. Основным путём экспозиции для человека является ингаляционный, однако нельзя исключать пероральное поступление при несоблюдении мер безопасности.

Механизмы токсического действия 1,3,5-триоксана и оказываемые им токсические эффекты требуют дополнительного изучения для дальнейшего установления ПДК и разработки соответствующих профилактических мероприятий.

Цель исследования – анализ и обобщение научных сведений о токсических свойствах 1,3,5-триоксана, его механизме действия и оказываемых им вредных эффектов на организм.

Материал и методы. Были применены информационно-аналитические методы, включающие анализ и обобщение научных работ. Поиск информации проводился на русском и английском языках в базах данных и научных электронных библиотеках – eLIBRARY.RU, КиберЛенинка, PubMed, Google Scholar, по следующим

²⁵ United States Environmental Protection Agency. 1,3,5-Trioxane 110-88-3 / DTXSID4021925. <https://comptox.epa.gov/dashboard/chemical/executive-summary/DTXSID4021925> (дата обращения: 20.06.2025) (далее – EPA 1,3,5-Trioxane 110-88-3)

²⁶ СанПиН 1.2.3685-21

ключевым словам: 1,3,5 триоксан, s-триоксан, токсичность, механизмы действия, формальдегид, токсикокинетика, токсикодинамика. Изучены патентные документы и списки литературы включенных исследований с целью поиска дополнительных статей для данного обзора.

Условиями выбора основных источников литературы было: информация о токсичности 1,3,5 триоксана, его механизме действия, токсикокинетике. Критериями исключения были: статьи, описывающие изомеры 1,3,5-триоксана, его полимеры и т.п.. При поиске на eLIBRARY.RU из 890 статей отобрано 2, на КиберЛенинке из 19 – отобрано 2, на PubMed из 21 результата – отобрано 13, на Google Scholar из 406 результатов – отобрано 15 статей; патентных документов – 5.

Результаты и обсуждение. 1,3,5-триоксан (триоксиметилен, s-Триоксан, метаформальдегид) был синтезирован Pratesi в 1885 году и впоследствии технология его изготовления неоднократно преобразовывалась [10]. За последние годы были апробированы новые катализаторы и стабилизаторы для синтеза 1,3,5-триоксана [11, 12]. В СССР способ получения 1,3,5-триоксана был зарегистрирован в 1969 году [13]. На сегодняшний день 1,3,5-триоксан широко используется в органическом синтезе [2-6]. Однако было установлено, что ранее использующееся применение этого вещества в качестве антисептического средства и дезодоранта [14, 15] отрицательно влияет на здоровье. В 1961 году были зарегистрированы случаи отравления этим соединением с различной симптоматикой: асфиксия, желудочно-кишечные расстройства и неврологические нарушения [16].

Вероятно, это стало одной из предпосылок к проведению исследований токсичности 1,3,5-триоксана. В организм данное соединение попадает ингаляционно и/или перорально. Оценка острой токсичности, проведённая Czajkowska T. и др. с использованием метода Личфилда и Уилкоксона, показала, что средняя смертельная доза (DL50) после внутривенного введения 1,3,5-триоксана составляет 8,5 г/кг м.т., а средняя смертельная концентрация (CL50) после ингаляционного воздействия – 26000 мг/м³ [17]. По данным EPA: DL50 (перорально) – 8,19 г/кг м.т., DL50 (перкутанно) – 3,98 г/кг м.т., CL50 (ингаляционно) – 39210 мг/м³ ²⁷. Эти результаты указывают на отсутствие острого токсического эффекта по классификации опасности химической продукции, обладающей острой токсичностью по воздействию на организм ²⁸.

²⁷ EPA 1,3,5-Trioxane 110-88-3

²⁸ ГОСТ 32419- 2013. КЛАССИФИКАЦИЯ ОПАСНОСТИ ХИМИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ. Общие требования : межгосударственный стандарт : дата введения : 2014-08-01 / Федеральное агентство по техническому

Установлено, что 1,3,5-триоксан не оказывает кожно-резорбтивного действия, но обладает раздражающими свойствами на слизистых оболочках [17]. Студенты-стоматологи (мужчины и женщины), подвергавшиеся воздействию 1,3,5-триоксана, имели более высокий уровень латентной аллергии (~ 65%) к концу четвертого курса стоматологической школы, чем к концу второго курса (~ 14%) [8].

Kowalski Z. с помощью теста Эймса выяснил, что 1,3,5-триоксан не оказывает мутагенного эффекта [18]. В свою очередь, Przybojewska A.B. и др. с помощью теста на микроядрах обнаружили, что 1,3,5-триоксан в дозах от 1500 до 6000 мг/кг не оказывает генотоксического эффекта на костный мозг мышей [19].

Оценивая репродуктивную функцию Barański B. и др. зафиксировали при ингаляционном введении 1,3,5-триоксана (концентрация 2500 мг/м³) отсутствие изменений в фертильности и частоте доминантных летальных мутаций в половых клетках у самцов крыс. Микроскопическое исследование выявило очаговый некроз семенников и нарушение сперматогенеза [20]. Sitarek K. и др. исследовали изменения эстрального цикла у крыс после внутрижелудочного введения 1,3,5-триоксана в дозах 0,19, 0,58 и 1,16 г/кг м.т. в день. Было установлено, что на 6-й и 7-й неделях воздействия (1,16 г/кг) происходит значительное увеличение средней продолжительности эстрального цикла, в основном за счет удлинения диэструса у самок. Через три недели после прекращения воздействия во всех группах не наблюдалось никаких изменений в эстральном цикле, что подтверждает отсутствие кумулятивных свойств 1,3,5-триоксана. Кроме того, обнаружено дозозависимое снижение прироста массы тела и поведенческие изменения (1,16 г/кг) [21]. В другой работе Sitarek K. и др. обнаружили, что воздействие водного раствора 1,3,5-триоксана при беременности в дозе 1,16 г/кг м.т. приводит к гибели большинства крысят через несколько дней после рождения. Жизнеспособность и постнатальный рост потомства самок, которым вводили дозы 0,19 и 0,58 г/кг м.т., не пострадали. В подопытных группах, получавших 0,58 г/кг 1,3,5-триоксана, наблюдалось временное снижение двигательной активности у потомства женского пола и снижение способности к активному избеганию у взрослых самцов и самок, в то время как доза 0,19 г/кг не повлияла на поведение взрослых и потомства [22].

Таким образом, 1,3,5-триоксан не обладает мутагенным и генотоксическим эффектом и оказывает слабое системное воздействие, однако он эмбриотоксичен, а также индуцирует неврологические и репродуктивные нарушения. Данное

заклучение может быть интерпретировано для работников промышленных предприятий, регулярно подвергающиеся воздействию 1,3,5-триоксана на рабочих местах.

Слабый острый токсический эффект, вероятно, можно объяснить токсикокинетикой вещества. Исследователи Sitarek K. и др. и Ligocka D. и др. использовали для определения токсикокинетических свойств 1,3,5-триоксана его радиоизотоп – 1,3,5-[U¹⁴C]-триоксан (¹⁴C-триоксан) [23, 24]. После его однократного перорального введения (40 мг/кг: 1.6 МБк/кг) беременным крысам самые высокие уровни радиоактивности были обнаружены в печени и плазме крови самок. Наблюдалось медленное, постепенное снижение уровня радиоактивности у самок. Обнаружена возможность проникновения 1,3,5-триоксана через гематоплацентарный барьер. Высокий уровень радиоактивности зафиксирован у плода в печени и почках, меньше – в коже и мозге. Установлено взаимодействие ¹⁴C-триоксана с макромолекулами печени и почек у самок (35-41%) и у их потомства (72-100%) [23].

В эксперименте на самцах крыс, Ligocka D. и др., вводили ¹⁴C-триоксан однократно внутривентриально (40 и 400 мг/кг м.т.). Результаты исследования показали, что основным путем выведения оказалось дыхание. Объемная доля 1,3,5-триоксана в выдыхаемом воздухе составляла – 8 %, а диоксида углерода – 77 % при периоде полувыведения 3,5 ч. Около 3 % 1,3,5-триоксана было выведено с мочой. Максимальная уринация наблюдалась через 2 ч. При низкой дозе радиоизотопа триоксана количество ¹⁴C, связанного с эритроцитами, было незначительным по сравнению с количеством в плазме крови. При введении более высокой дозы эффективность связывания ¹⁴C с эритроцитами оказалась в 10 раз выше, чем у плазмы крови. Выведение из плазмы крови было двухфазным:

- 1) быстрая фаза с выделением неизменного ¹⁴C-триоксана и части CO₂;
- 2) медленная фаза – с выделением оставшегося CO₂ и других продуктов трансформации; периоды полувыведения 4,5 и 72 ч соответственно. Наиболее высокая радиоактивность, вызванная изотопом, была обнаружена в печени, а менее высока – в жировых тканях и мозге [24]. Эти данные хорошо согласуются с выводами, полученными в работе Sitarek K. Определение 1,3,5-триоксана в головном мозге крыс показывает его способность проникать через гематоэнцефалический барьер и, вероятно, оказывать нейротоксическое действие.

Таким образом, через пищеварительный тракт и/или лёгкие 1,3,5-триоксан попадает в кровь, проникает и распределяется в тканях печени и почек, головном мозге, в жировых тканях, а также в тканях плода. Впоследствии он выводится из организма с выдыхаемым воздухом и мочой в виде углекислого газа, воды и, в меньшей степени, в неизменном виде [23, 24]. Ligoska D. и др. сделали вывод, что 1,3,5-триоксан относится к группе соединений, которые быстро выводятся из организма, вследствие чего кумуляция маловероятна [24].

Схема метаболической трансформации описана в работах Ligoska и др. D. и Theobald J.L. и др. [7, 24]. 1,3,5-триоксана под действием ферментов из группы эпоксидгидролаз гидролизуется до формальдегида, который, в свою очередь, с помощью альдегиддегидрогеназы [7] и алкогольдегидрогеназы-5 [25] окисляется до муравьиной кислоты и формиатов, которые в итоге распадаются до углекислого газа и воды. Таким образом, 1,3,5-триоксан не устойчив в организме и его накопление при повторных воздействиях маловероятно [24]. Исследования по накоплению данного вещества методом Кагана и Станкевича также показало отсутствие кумулятивного эффекта [26].

Механизмы токсического действия 1,3,5-триоксана не определены, однако, учитывая его деполимеризацию с возможным образованием формальдегида [24], целесообразно рассмотреть механизмы токсического действия альдегида и его продукта окисления – муравьиной кислоты.

Известно, что при попадании в желудочно-кишечный тракт формальдегид способен вызвать раздражение слизистых, ожоги, эрозии и язвы, а также спровоцировать ацидемию и гемолиз, вплоть до смертельных исходов [7, 27]. Он оказывает цитотоксическое действие, связывая белки и вызывая митохондриальную дисфункцию [28, 29], нарушает регуляцию сигнальных путей оксида азота (NO)/цГМФ-цАМФ [30] и индуцирует ферритинофагию [31, 32]. Формальдегид относится к канцерогенно опасным веществам [29, 33].

Муравьиная кислота вызывает изменения внутриклеточного гомеостаза кальция [28, 34]; нарушения клеточного дыхания за счёт ингибирования цитохром-оксидазы [7, 28, 35] и связывания гема в эритроцитах [35]. Это приводит к возникновению ацидоза [7]; усилению окислительного стресса [28, 35]; дефициту аденозинтрифосфата (АТФ) и цитотоксичности [28, 34].

Необходимо отметить, что трансформация формальдегида в плазме крови происходит очень быстро (период полураспада от 1 до 2,5 мин), а муравьиная кислота и формиаты распадаются медленнее (период полураспада от 3 до 6,5 ч)

[24]. Кроме того, данные соединения образуются при метаболизме других веществ и служат маркёрами некоторых заболеваний [36, 37], что создаёт сложности в определении их вклада в механизмы токсического действия 1,3,5-триоксана и требует дополнительного изучения.

Заключение. 1,3,5-триоксан, проникая в организм ингаляционным и/или пероральным путями, оказывает токсическое действие на нервную и репродуктивную (мужскую и женскую) системы, обладает эмбриотоксичностью и раздражающими свойствами на слизистых оболочках. Острого токсического, мутагенного и генотоксического эффектов не вызывает. Данный литературный обзор обобщает имеющиеся данные о токсичности 1,3,5-триоксана и позволяет установить приоритетные направления для изучения его токсических свойств с использованием современных химико-токсикологических методов для последующего гигиенического нормирования и разработки профилактических мероприятий, направленных на снижение рисков здоровья рабочих и населения в целом.

Список литературы:

1. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 8081, 1,3,5-Trioxane. PubChem. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1_3_5-Trioxane. (Accessed 20.06.2025).
2. Буркин К.Е., Ахмедьянова Р.А., Ликумович А.Г. 1,3,5-триоксан и 1,3-диоксолан - новое сырьё для получения изопрена. Вестник Казанского технологического университета. 2011;18:302-304. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/1-3-5-trioksan-i-1-3-dioksolan-novoe-syrie-dlya-polucheniya-izoprena> (дата обращения: 20.06.2025).
3. Патент № 2740016 С1 Российская Федерация, МПК C07C 29/38, C07C 33/025. Способ получения 3-метил-3-бутен-1-ола: № 2020129808: заявл. 09.09.2020: опубл. 30.12.2020; заявитель Общество с ограниченной ответственностью "Научно-производственное объединение ЕВРОХИМ". URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44699590> (дата обращения: 20.06.2025).
4. Кутузова Т.М., Ахмедьянова Р.А. Получение бутадиена-1,3 из изопропилового спирта и 1,3,5-триоксана по реакции Принса в присутствии катионообменной смолы. Энергия молодежи для нефтегазовой индустрии: Сборник материалов V Международной научно-практической конференции молодых ученых, Альметьевск, 13 ноября 2020 года. – Альметьевск: Альметьевский государственный нефтяной институт. 2020;432-434. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46559157> (дата обращения: 20.06.2025).
5. Конопелько Л.А., Ефремова О.В., Кадис Р.Л., Климов А.Ю., Колобова А.В., Мальгинов А.В., и др. Эталонные газовые смеси формальдегида в азоте: приготовление динамическим гравиметрическим методом. Измерительная техника. 2019;10:61-67. doi: 10.32446/0368-1025it.2019-10-61-67
6. Зиновьев В.М., Матыгуллин В.С., Куценко Г.В., Пахарева С.С., Бурова Н.А. Патент № 2412953 С1 Российская Федерация, МПК C08G 2/06, C08G 2/10. СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ γ-ПОЛИОКСИМЕТИЛЕНА : № 2009132433/04 : заявл. 27.08.2009 : опубл. 27.02.2011; заявитель Федеральное государственное унитарное предприятие "Научно-исследовательский институт

- полимерных материалов". URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37467488> (дата обращения: 20.06.2025).
7. Theobald J.L., Kostic M., Stanton M., Gummin D. Trioxane Ingestion in a Child. *Wilderness & Environmental Medicine*. 2020;31(3). doi: 10.1016/j.wem.2020.05.0.
8. Tice R., Brevard B. s-Trioxane [110-88-3] Review of Toxicological Literature. *Integrated Laboratory Systems*. 1999;1-5. URL: https://ntp.niehs.nih.gov/sites/default/files/ntp/htdocs/chem_background/exsumpdf/trioxane_508.pdf (Accessed 20.06.2025).
9. Antic K.D., Sremacki M., Petrovic M., Turk Sekulic M., Adamovic D., Sakulski D., et al. Qualitative analysis of municipal solid waste landfill leachate from Vojvodina, Serbia, and identification of endocrine disruptors. in 17th International Conference on Chemistry and the Environment, ICCE 2019 - Proceedings, 16-20 June 2019, Thessaloniki, Greece. 2019;684-687. URL: https://hdl.handle.net/21.15107/rcub_cer_6103 (Accessed 20.06.2025).
10. Hammick D.L., Boeree A.R. CCCXXIX.—Preparation of α -trioxymethylene and a new polymeride of formaldehyde. *Journal of the Chemical Society, Transactions*. 1922;121:2738-2740. doi: 10.1039/CT9222102738.
11. Лёшина М.Н., Мазлов А.М., Корниенко П.В., Ширшин К.В., Видяева Т.И., Солодухин А.А. и др. Особенности процесса стабилизации 1,3,5-триоксана. *Клеи. Герметики. Технологии*. 2022;10:19-23. doi: 10.31044/1813-7008-2022-0-10-19-23.
12. Ren C., Li J., Wang J., Jiang S., Guo X., Qi J., et al. A new catalyst mixture for synthesis of 1,3,5-trioxane. *Chemical Technology and Biotechnology*. 2021;97(5): 1275-1279. doi: 10.1002/jctb.7022
13. Прегаглия Г., Агаменноне М., Кавалли Л., Монтекатини И.Ф., Эдисон С. Советский патент 1969 года по МПК C07D323/06. Способ получения 1,3,5-триоксана: SU233558A1. опубл. 01.01.1969; Комитет по делам изобретений и открытий при Совете Министра СССР. URL: <https://patenton.ru/patent/SU233558A1> (дата обращения: 20.06.2025).
14. Weber F.C. Patent US1813004A. Deodorant powder. published: 07.07.1931; IFI CLAIMS Patent Services. URL: <https://patents.google.com/patent/US1813004A/en#relatedApplications> (Accessed 20.06.2025).
15. Koehler R. Patent US731578A. Solid soluble antiseptic. published: 23.06.1903; IFI CLAIMS Patent Services. URL: <https://patents.google.com/patent/US731578A/en> (Accessed 20.06.2025).
16. Jacobziner H., Hw R., Activities of the Poison Control Center...Trioxymethylene (Deodorant) Poisoning. *Archives of Pediatrics*. 1961;78:330-33. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13789067> (Accessed 20.06.2025).
17. Czajkowska T., Krysiak B., Popińska E.. Badania doświadczalne nad toksycznym działaniem 1,3,5-trioksanu i 1,3-dioksolanu. I. Ostre działanie toksyczne [Experimental studies of toxic effects of 1,3,5-trioxane and 1,3-dioxolane. I. Acute toxic effect]. *Med Pr*. 1987;38(3):184-90. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3670042/> (Accessed 20.06.2025).
18. Kowalski Z., Spiechowicz E., Barański B. Absence of mutagenicity of trioxane and dioxolane in *Salmonella typhimurium*. *Mutat Res*. 1984;136(3):169-71. doi: 10.1016/0165-1218(84)90050-8
19. Przybojewska B., Dziubałtowska E., Kowalski Z. Genotoxic effects of dioxolane and trioxane in mice evaluated by the micronucleus test. *Toxicol Lett*. 1984;21(3):349-52. doi: 10.1016/0378-4274(84)90095-x
20. Barański B., Stetkiewicz J., Czajkowska T., Sitarek K., Szymczak W. Ocena mutagennych i gonadotoksycznych właściwości trioksanu i dioksolanu [Mutagenic and gonadotoxic properties of trioxane and dioxolane]. *Med Pr*. 1984;35(4):245-55. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6521635/> . (Accessed 20.06.2025).
21. Sitarek K, Barański B. The effect of oral exposure to trioxane on the oestrous cycle in rats. *Pol J Occup Med*. 1990;3(2):209-13. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2130874/> . (Accessed 20.06.2025).

22. Sitarek K, Barański B. Effects of maternal exposure to trioxane on postnatal development in rats. *Pol J Occup Med.* 1990;3(3):285-92. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2136535/>. (Accessed 20.06.2025).
23. Sitarek K, Barański B, Sapota A. Distribution and binding of 1, 3, 5 [U14C]-trioxane in maternal and fetal rats. *Pol J Occup Med.* 1990;3(1):83-94. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2132938/>. (Accessed 20.06.2025).
24. Ligocka D., Sapota A., Jakubowski M. The disposition and metabolism of 1,3,5-[U-14C]trioxane in male Wistar albino rats. *Arch Toxicol.* 1998;72:303–308. doi: 10.1007/s002040050506
25. Chen M.T., Zhou J.J., Han R.T., Ma Q.W., Wu Z.J., Fu P., et al. Melatonin derivative 6a protects *Caenorhabditis elegans* from formaldehyde neurotoxicity via ADH5. *Free Radic Biol Med.* 2024;223:357-368. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.08.006
26. Czajkowska T, Krysiak B. Badania doświadczalne nad toksycznym działaniem 1,3,5-trioksanu i 1,3-dioksolanu. II. Kumulacja działania toksycznego [Experimental studies of the toxic effects of 1,3,5-trioxane and 1,3-dioxolane. II. Cumulation of toxic effect]. *Med Pr.* 1987;38(4):244-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3695930/>. (Accessed 20.06.2025).
27. Zhang L., Li Y., Wang L., Zhang S., Zhang G., Zuo M., et al. A fatal case of accidental oral formaldehyde poisoning and its pathomorphological characteristics. *International Journal of Legal Medicine.* 2022;136:1303-1307. doi: 10.1007/s00414-022-02821-1
28. Zhu B.T. Biochemical mechanism underlying the pathogenesis of diabetic retinopathy and other diabetic complications in humans: the methanol-formaldehyde-formic acid hypothesis. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2022;54(4):415-451. doi: 10.3724/abbs.2022012
29. Rana I., Rieswijk L., Steinmaus C., Zhang L. Formaldehyde and Brain Disorders: A Meta-Analysis and Bioinformatics Approach. *Neurotoxicity Research.* 2021;39:924-948. doi: 10.1007/s12640-020-00320-y
30. Huang X., Cao F., Zhao W., Ma P., Yang X., Ding S. Influence of formaldehyde exposure on the molecules of the NO/cGMP-cAMP signaling pathway in different brain regions of Balb/c mice. *Toxicol Ind Health.* 2024;40(1-2):23-32. doi: 10.1177/07482337231210942
31. Hu Y., Wu L., Yang S.Q., Wei H.J., Wang C.Y., Kang X., et al. Formaldehyde induces ferritinophagy to damage hippocampal neuronal cells. *Toxicol Ind Health.* 2021;37(11):685-694. doi: 10.1177/07482337211048582
32. Li X.N., Yang S.Q., Li M., Li X.S., Tian Q., Xiao F., et al. Formaldehyde induces ferroptosis in hippocampal neuronal cells by upregulation of the Warburg effect. *Toxicology.* 2021;448:152650. doi: 10.1016/j.tox.2020.152650
33. Nishikawa A., Nagano K., Kojima H., Ogawa K. A comprehensive review of mechanistic insights into formaldehyde-induced nasal cavity carcinogenicity. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2021;123:104937. doi: 10.1016/j.yrtph.2021.104937
34. Marumo M., Wakabayashi I. Effects of methanol and formic acid on human platelet aggregation. *Environ Health Prev Med.* 2017;22(81). doi: 10.1186/s12199-017-0687-7
35. Garai P., Banerjee P., Sharma P., Chatterjee A., Bhattacharya R., Saha N.C. Mechanistic insights to lactic and formic acid toxicity on benthic oligochaete worm *Tubifex tubifex*. *Environmental Science and Pollution Research.* 2022;29:87319-87333. doi: 10.1007/s11356-022-21361-0
36. Burgos-Barragan G., Wit N., Meiser J., Dingler F.A., Pietzke M., Mulderrig L., et al. Mammals divert endogenous genotoxic formaldehyde into one-carbon metabolism. *Nature.* 2017;548(7669):549-554. doi: 10.1038/nature23481
37. Wang Y., Wang Y., Zhu J., Guan Y., Xie F., Cai X., et al. Systematic evaluation of urinary formic acid as a new potential biomarker for Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience.* 2022;14. doi: 10.3389/fnagi.2022.1046066

References:

1. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 8081, 1,3,5-Trioxane. PubChem. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1_3_5-Trioxane. (Accessed 20.06.2025).
2. Burkin K.E., Akhmedyanova R.A., Liakumovich A.G. *1,3,5-trioxane and 1,3-dioxolan are new raw materials for the production of isoprene*. Herald of Technological University. 2011; 18:302-304. (In Russ) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/1-3-5-trioksan-i-1-3-dioksolan-novoe-syrie-dlya-polucheniya-izoprena> (Accessed: 20.06.2025).
3. Patent No. 2740016 C1 Russian Federation, IPC C07C 29/38, C07C 33/025. *Method of obtaining 3-methyl-3-butene-1-ol*: No. 2020129808: application 09.20: published 12/30/2020; applicant Limited Liability Company EUROCHEM Scientific and Production Association. (In Russ) URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44699590> (Accessed: 06.20.2025).
4. Kutuzova T.M., Akhmedyanova R.A. The synthesis of butadiene-1,3 from isopropanol and 1,3,5-trioxane by prins reaction in the presence of cation-exchange resin. Youth energy for the oil and gas industry: Proceedings of the V International Scientific and Practical Conference of Young Scientists, Almet'yevsk, November 13, 2020. – Almet'yevsk: Almet'yevsk State Petroleum Institute. 2020. 432-434. (In Russ). URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46559157> (Accessed: 06.20.2025).
5. Konopelko L.A., Efremova O.V., Kadis R.L., Klimov A.Y., Kolobova A.V., Malginov A.V., et al. Reference gas mixtures of formaldehyde in nitrogen: preparation by a dynamic-gravimetric method. *Izmeritel'naya Tekhnika*. 2019; 10:61-67. (In Russ) doi: 10.32446/0368-1025it.2019-10-61-67
6. Zinovev V.M., Matygullin V.S., Kutsenko G.V., Pakhareva S.S., Burova N.A. Patent No. 2412953 C1 Russian Federation, IPC C08G 2/06, C08G 2/10. *Method of producing γ -polyoxymethylene*: No. 2009132433/04: application. 08/27/2009: published. 02/27/2011; applicant Federal State Unitary Enterprise "Scientific Research Institute of Polymer Materials". (In Russ) URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37467488> (Accessed: 06.20.2025).
7. Theobald J.L., Kostic M., Stanton M., Gummin D. Trioxane Ingestion in a Child. *Wilderness & Environmental Medicine*. 2020; 31(3). doi: 10.1016/j.wem.2020.05.0
8. Tice R., Brevard B. s-Trioxane [110-88-3] Review of Toxicological Literature. Integrated Laboratory Systems. 1999;1-5. URL: https://ntp.niehs.nih.gov/sites/default/files/ntp/htdocs/chem_background/exsumpdf/trioxane_508.pdf (Accessed 20.06.2025).
9. Antic K.D., Sremacki M., Petrovic M., Turk Sekulic M., Adamovic D., Sakulski D., et al. Qualitative analysis of municipal solid waste landfill leachate from Vojvodina, Serbia, and identification of endocrine disruptors. in 17th International Conference on Chemistry and the Environment, ICCE 2019 - Proceedings, 16-20 June 2019, Thessaloniki, Greece. 2019;684-687. URL: https://hdl.handle.net/21.15107/rcub_cer_6103 (Accessed 20.06.2025).
10. Hammick D.L., Boeree A.R. CCCXXIX.—Preparation of α -trioxymethylene and a new polymeride of formaldehyde. *Journal of the Chemical Society, Transactions*. 1922;121:2738-2740. doi: 10.1039/CT9222102738
11. Lyoshina M.N., Mazlov A.M., Kornienko P.V., Shirshin K.V., Vidyaeva T.I., Solodukhin A.A., et al. Features of stabilization process of 1,3,5-trioxane. *Klei. Germetiki. Tekhnologii*. 2022;10:19-23. doi: 10.31044/1813-7008-2022-0-10-19-23
12. Ren C., Li J., Wang J., Jiang S., Guo X., Qi J., et al. A new catalyst mixture for synthesis of 1,3,5-trioxane. *Chemical Technology and Biotechnology*. 2021;97(5): 1275-1279. doi: 10.1002/jctb.7022
13. Pregaglia G., Agamennone M., Cavalli L., Montecatini I.F., Edison S. 1969 Soviet patent for IPC C07D 323/06. *Method of obtaining 1,3,5-trioxane*: SU233558A1. publ. 01.01.1969; Committee for Inventions and Discoveries under the Council of Ministers of the USSR. (In Russ) URL: <https://patenton.ru/patent/SU233558A1> (Accessed 06.20.2025).

14. Weber F.C. Patent US1813004A. Deodorant powder. published: 07. 07.1931; IFI CLAIMS Patent Services. URL: <https://patents.google.com/patent/US1813004A/en#relatedApplications> (Accessed 20.06.2025).
15. Koehler R. Patent US731578A. Solid soluble antiseptic. published: 23.06.1903; IFI CLAIMS Patent Services. URL: <https://patents.google.com/patent/US731578A/en> (Accessed 20.06.2025).
16. Jacobziner H., Hw R., Activities of the Poison Control Center...Trioxymethylene (Deodorant) Poisoning. *Archives of Pediatrics*. 1961;78:330–33. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13789067> (Accessed 20.06.2025).
17. Czajkowska T., Krysiak B., Popińska E.. Badania doświadczalne nad toksycznym działaniem 1,3,5-trioksanu i 1,3-dioksolanu. I. Ostre działanie toksyczne [Experimental studies of toxic effects of 1,3,5-trioxane and 1,3-dioxolane. I. Acute toxic effect]. *Med Pr.* 1987;38(3):184-90. (In Polish) URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3670042/> (Accessed 20.06.2025).
18. Kowalski Z., Spiechowicz E., Barański B. Absence of mutagenicity of trioxane and dioxolane in *Salmonella typhimurium*. *Mutat Res.* 1984;136(3):169-71. doi: 10.1016/0165-1218(84)90050-8
19. Przybojewska B., Dziubałtowska E., Kowalski Z. Genotoxic effects of dioxolane and trioxane in mice evaluated by the micronucleus test. *Toxicol Lett.* 1984;21(3):349-52. doi: 10.1016/0378-4274(84)90095-x
20. Barański B., Stetkiewicz J., Czajkowska T., Sitarek K., Szymczak W. Ocena mutagennych i gonadotoksycznych właściwości trioksanu i dioksolanu [Mutagenic and gonadotoxic properties of trioxane and dioxolane]. *Med Pr.* 1984;35(4):245-55. Polish. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6521635/> (Accessed 20.06.2025).
21. Sitarek K, Barański B. The effect of oral exposure to trioxane on the oestrous cycle in rats. *Pol J Occup Med.* 1990;3(2):209-13. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2130874/> (Accessed 20.06.2025).
22. Sitarek K, Barański B. Effects of maternal exposure to trioxane on postnatal development in rats. *Pol J Occup Med.* 1990;3(3):285-92. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2136535/> (Accessed 20.06.2025).
23. Sitarek K, Barański B, Sapota A. Distribution and binding of 1, 3, 5 [U14C]-trioxane in maternal and fetal rats. *Pol J Occup Med.* 1990;3(1):83-94. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2132938/> (Accessed 20.06.2025).
24. Ligocka D., Sapota A., Jakubowski M. The disposition and metabolism of 1,3,5-[U-14C]trioxane in male Wistar albino rats. *Arch Toxicol.* 1998; 72:303–308. doi: 10.1007/s002040050506
25. Chen M.T., Zhou J.J., Han R.T., Ma Q.W., Wu Z.J., Fu P., et al. Melatonin derivative 6a protects *Caenorhabditis elegans* from formaldehyde neurotoxicity via ADH5. *Free Radic Biol Med.* 2024;223:357-368. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.08.006
26. Czajkowska T, Krysiak B. Badania doświadczalne nad toksycznym działaniem 1,3,5-trioksanu i 1,3-dioksolanu. II. Kumulacja działania toksycznego [Experimental studies of the toxic effects of 1,3,5-trioxane and 1,3-dioxolane. II. Cumulation of toxic effect]. *Med Pr.* 1987;38(4):244-9. Polish. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3695930/> (Accessed 20.06.2025).
27. Zhang L., Li Y., Wang L., Zhang S., Zhang G., Zuo M., et al. A fatal case of accidental oral formaldehyde poisoning and its pathomorphological characteristics. *International Journal of Legal Medicine.* 2022;136:1303-1307. doi: 10.1007/s00414-022-02821-1
28. Zhu B.T. Biochemical mechanism underlying the pathogenesis of diabetic retinopathy and other diabetic complications in humans: the methanol-formaldehyde-formic acid hypothesis. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2022;54(4):415-451. doi: 10.3724/abbs.2022012
29. Rana I., Rieswijk L., Steinmaus C., Zhang L. Formaldehyde and Brain Disorders: A Meta-Analysis and Bioinformatics Approach. *Neurotoxicity Research.* 2021;39:924-948. doi: 10.1007/s12640-020-00320-y
30. Huang X., Cao F., Zhao W., Ma P., Yang X., Ding S. Influence of formaldehyde exposure on the molecules of the NO/cGMP-cAMP signaling pathway in different brain regions of Balb/c mice. *Toxicol Ind Health.* 2024;40(1-2):23-32. doi: 10.1177/07482337231210942

31. Hu Y., Wu L., Yang S.Q., Wei H.J., Wang C.Y., Kang X., et al. Formaldehyde induces ferritinophagy to damage hippocampal neuronal cells. *Toxicol Ind Health*. 2021;37(11):685-694. doi: 10.1177/07482337211048582
32. Li X.N., Yang S.Q., Li M., Li X.S., Tian Q., Xiao F., et al. Formaldehyde induces ferroptosis in hippocampal neuronal cells by upregulation of the Warburg effect. *Toxicology*. 2021;448:152650. doi: 10.1016/j.tox.2020.152650
33. Nishikawa A., Nagano K., Kojima H., Ogawa K. A comprehensive review of mechanistic insights into formaldehyde-induced nasal cavity carcinogenicity. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2021;123:104937. doi: 10.1016/j.yrtph.2021.104937
34. Marumo M., Wakabayashi I. Effects of methanol and formic acid on human platelet aggregation. *Environ Health Prev Med*. 2017;22(81). doi: 10.1186/s12199-017-0687-7
35. Garai P., Banerjee P., Sharma P., Chatterjee A., Bhattacharya R., Saha N.C. Mechanistic insights to lactic and formic acid toxicity on benthic oligochaete worm *Tubifex tubifex*. *Environmental Science and Pollution Research*. 2022;29:87319-87333. doi: 10.1007/s11356-022-21361-0
36. Burgos-Barragan G., Wit N., Meiser J., Dingler F.A., Pietzke M., Mulderrig L., et al. Mammals divert endogenous genotoxic formaldehyde into one-carbon metabolism. *Nature*. 2017;548(7669):549-554. doi: 10.1038/nature23481
37. Wang Y., Wang Y., Zhu J., Guan Y., Xie F., Cai X., et al. Systematic evaluation of urinary formic acid as a new potential biomarker for Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2022;14. doi: 10.3389/fnagi.2022.1046066

Поступила/Received: 03.07.2025

Принята в печать/Accepted: 29.08.2025