

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ и СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Государственное учреждение «Российский ордена Трудового Красного знамени научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена»
(РНИИТО им. Р.Р. Вредена)

АККРЕДИТОВАННЫЙ ИСПЫТАТЕЛЬНЫЙ
ЛАБОРАТОРНЫЙ ЦЕНТР (ИЛЦ)

Аттестат № ГСЭН. RU.ЦОА.210.

Зарегистрирован в Государственном реестре
№ РОСС RU.0001.511173 от 28 февраля 2002 г.

195427, Россия, Санкт-Петербург
ул. Академика Байкова, дом №8
E-mail: spbtestcenter@hotmail.com

тел./факс /812/ 556-06-08
тел. /812/ 556-06-85

Страница 1. Всего страниц 11.
Всего отпечатано 4 экземпляра отчета.



УТВЕРЖДАЮ

Руководитель ИЛЦ РНИИТО
им. Р.Р. Вредена

д.м.н., профессор **Г.Е. Афиногенов**
« 14 » апреля 2005 года

ОТЧЕТ

по результатам токсикологической экспертизы дезинфицирующего средства «Тефлекс»
производства ЗАО «Софт Протектор» (Россия)

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Средство представляет собой прозрачный водный раствор светло-желтого цвета. В состав средства в качестве действующего вещества (ДВ) входит полигексаметиленгуанидина гидрохлорид 4%.

Средство предназначено для:

- дезинфекции поверхностей в помещениях, предметов обстановки, поверхностей аппаратов, приборов, санитарно-технического оборудования, белья, посуды, в том числе лабораторной, предметов для мытья посуды, предметов ухода за больными, игрушек, уборочного материала, резиновых ковров, изделий медицинского назначения (в том числе совмещенной с предстерилизационной очисткой, а также дезинфекции изделий однократного применения перед утилизацией), дезинфекции воздуха способом распыления в лечебно-профилактических и детских учреждениях, инфекционных очагах;
- дезинфекции помещений и оборудования (в том числе оборудования, имеющего контакт с пищевыми продуктами), дезинфекции воздуха способом распыления на предприятиях общественного питания, продовольственной торговли и пищевого производства, потребительских рынках, коммунальных объектах, гостиницах, общежитиях, бассейнах, банях,

саунах, местах массового скопления людей, а также помещений, оборудования, воздуха помещений и транспорта на предприятиях метрополитена, железных дорог, речного и морского пароходства, авиапредприятиях;

- дезинфекции грузового, пассажирского и санитарного транспорта, а также транспорта, перевозящего пищевые продукты, дезинфекции воздуха способом распыления на объектах;
- дезинфекции помещений, оборудования, инструментов, воздуха парикмахерских, массажных и косметических салонов, прачечных, других объектов сферы обслуживания;
- проведения генеральных уборок в лечебных, детских и других учреждениях;
- обработки поверхностей в помещениях различного назначения в целях борьбы с плесенью;
- применения населением в быту.

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЙ

Целью данной работы было изучение токсичности и опасности средства «Тефлекс» по параметрам токсикометрии.

ЛИТЕРАТУРНАЯ СПРАВКА

Многие современные биоцидные препараты, хотя и достаточно эффективны, но опасны для растений, животных и человека, поскольку в их состав входят токсичные соединения хлора, меди, кадмия и т.п. /1/.

Перспективными биоцидными препаратами отечественного производства являются соли полигексаметиленгуанидина (ПГМГ), являющиеся высокомолекулярными аналогами хорошо известного как за рубежом, так и у нас в стране хлоргексидина.

Благодаря полимерной природе, соли ПГМГ по своей биоцидной активности эффективнее хлоргексидина и при этом менее токсичны; кроме того, они образуют на обработанной поверхности пленку, обеспечивающую ее длительную защиту от атаки микроорганизмов.

Соли ПГМГ обладают весьма широким спектром биоцидной активности: они оказывают бактерицидное, вирулицидное, спороцидное, фунгицидное действие. Соли ПГМГ эффективны против многих патогенных микроорганизмов, вызывающих гнойные, респираторные, кишечные и другие заболевания у людей и животных /2/. Биоцидные свойства ПГМГ практически не изменяются в присутствии белковой нагрузки; усиливаются при повышении температуры и с увеличением pH среды /3/.

В силу полимерной природы ПГМГ не обладает ингаляционной токсичностью и может представлять опасность лишь при поступлении в организм через кожу или желудок. Обладая сильным биоцидным действием по отношению ко многим микроорганизмам, соли ПГМГ относятся к IV классу опасности (малоопасные вещества) при кожном пути поступления в организм и к III классу (умеренно опасные вещества) при поступлении через желудок (по ГОСТ 12.1.007-76) /4/.

1. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

1.1. Материалы

Изучено дезинфицирующее средство «Тефлекс» производства фирмы ЗАО «Софт протектор» (Россия). Средство «Тефлекс» представляет собой прозрачный водный раствор светло-желтого цвета. В состав средства в качестве действующего вещества (ДВ) входит полигексаметиленгуанидина гидрохлорид 4%. Кроме того, в состав средства входят неионогенные поверхностно-активные вещества и другие функциональные добавки.

1.2. Животные

В экспериментах использованы следующие виды лабораторных животных: беспородные мыши самки массой 20-25 г и массой 18-20 г; крысы массой 180-200 г; морские свинки массой 200-300 г; кролики массой 2-3 кг. Подопытные и контрольные животные были одной линии, вида, возраста, пола, весовых характеристик. Животные находились на общестандартном рационе. Введение (или нанесение) средства осуществлялось в утреннее время суток.

1.3. Методы

Оценку острой токсичности дезинфицирующего средства проводили по общепринятым токсикологическим методам [6,7,8]. Изучение местно-раздражающего действия – по методу [9]. Сенсибилизирующее действие оценивали в реакции активной кожной анафилаксии [15], в тесте непрямого дегрануляции тучных клеток [16], реакции ГЗТ к средству [14].

1.3.1. Методы определения параметров острой токсичности при различных способах введения.

1.3.1.1. Определение острой токсичности при введении в желудок

Средство вводили мышам (10 штук) однократно внутрижелудочно через металлический зонд натошак в дозе 1 мл в нативном виде без разведения. Кормление животных возобновляли через 3 часа после введения раствора препарата. Контрольным животным (10 штук) по аналогичной методике вводили 1 мл физиологического раствора. У животных регистрировали картину клинического отравления и сроки гибели. Срок наблюдения за животными – через 1 час, 2 часа, 6 часов и далее в течение 8 суток. Оценивали следующие показатели: поведение, дыхание, состояние волосяного и кожного покровов, характер двигательной активности, цвет слизистых оболочек, реакция на световые раздражители, координация движений, потребление корма и воды, массу тела в динамике. По окончании срока наблюдения животных выводили из эксперимента и проводили морфологическую оценку внутренних органов опытных животных по сравнению с контрольными показателями. Расчет LD_{50} проводили по Керберу [11]. Полученную величину LD_{50} классифицировали по 4 классам опасности в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76.

1.3.1.2. Определение средней смертельной дозы LD₅₀ при нанесении на неповрежденную кожу

Изучаемое средство в дозах 2500 мг/кг и 5000 мг/кг массы тела наносили однократно на кожу спины мышей участком 2х2 см после предварительного удаления волосяного покрова за сутки до эксперимента. Экспозиция 2 часа. Для исключения слизывания каждое животное помещалось в отдельную камеру. Наблюдение за животными осуществляли в течение 2-х недель. Полученную величину LD₅₀ классифицировали по ГОСТ 12.1.007-76.

1.3.2. Местно-раздражающее действие на неповрежденные кожные покровы и слизистые оболочки глаза.

Местно-раздражающее действие на неповрежденные кожные покровы оценивали при воздействии дезинфицирующего средства на кожу морских свинок свободную от волосяного покрова. Площадь участка составляла 4х5 см; препарат наносили в нативном виде в дозе 4 мл/кг массы тела с экспозицией 2 часа однократно и далее – 10 аппликаций по 2 часа в течение 2-х недель. Средство смывали водой в конце срока эксперимента. Местно-раздражающее действие средства оценивали по Классификации опасности по выраженности местно-раздражающих свойств дезинфицирующих средств на коже.

Раздражающее действие на слизистые оболочки глаз изучали при внесении 1-2 капель средства в конъюнктивальный мешок глаз кроликов при пережимании слезно-носового канала на 1 минуту. Второй глаз животного служил контролем. Части животных промывали опытный глаз сразу после инстилляций. Наблюдение за состоянием глаз проводили в течение 6 дней. Местно-раздражающее действие средства оценивали по Классификации по выраженности раздражающих свойств дезинфицирующих средств на глаза.

1.3.3. Изучение кожно-резорбтивного действия.

Исследования проводили на крысах путем погружения в средство хвостов животных на 2/3 длины в течение 14 дней при ежедневной экспозиции 4 часа. Животных обследовали относительно контрольной группы (без применения средства) каждые 7 дней по следующим параметрам: оценка динамики массы тела, частоты дыхания, поведенческих реакций, показателей периферической крови.

1.3.4. Методы изучения аллергенных свойств средства.

1.3.4.1. Реакция активной кожной анафилаксии

Кожно-сенсibilизирующую активность средства «Тефлекс» изучали в 2 группах (контроль и опыт) морских свинок, равноценных по массе и полу животных по 20 особей в каждой группе.

Первую группу (опыт) животных составили морские свинки, которые были сенсibilизированы парентерально по схеме: один раз – подкожно, два раза – внутримышечно в дозе 50 мг/кг, что составляло 1/100 от LD₅₀. Второй группе животных (контроль) вводили

физиологический раствор по той же схеме. Через 10 дней после окончания курса проводили кожное тестирование, используя в качестве тест-аллергена средство «Тефлекс» в нативном виде. Результаты кожного тестирования выражали в виде двух показателей: индекса наличия реакции (ИНР) и индекса интенсивности реакции (ИИР) [15].

1.3.4.2. Непрямая реакция дегрануляции тучных клеток крыс

Реакцию проводили с сыворотками крови морских свинок, получавших средство, как описано в разделе 1.3.4.1. После получения сыворотки немедленно замораживали и хранили при -20°C до момента постановки опыта. Тучные клетки крыс получали по методу [16]. При постановке реакции предварительно была выбрана доза средства, не вызывающая неспецифической деструкции клеток. Реакцию проводили с цельными сыворотками. Все ингредиенты использовали в объеме 20 мкл. Перед тестированием ставили следующие контроли: 1) взвесь тучных клеток + разбавитель; 2) взвесь тучных клеток + нормальная сыворотка крови от морских свинок, полученная до иммунизации средством; 3) взвесь тучных клеток + тест-аллерген. Клетки использовали в эксперименте, если в каждом из контролей дегрануляция не превышала 5%.

К 20 мкл взвеси тучных клеток добавляли 20 мкл сыворотки опытного животного и 20 мкл средства «Тефлекс», далее под покровным стеклом микроскопировали мазок и рассчитывали показатель дегрануляции тучных клеток (ПДТК).

1.3.4.3. Реакция гиперчувствительности замедленного типа к средству

Опыты выполнены на мышах линии СВА, массой $20,0 \pm 0,5$ г. Мышам однократно вводили внутрикожно в основание хвоста 60 мкл исследуемого средства «Тефлекс» в дозе 500 мкг в полном адьюванте Фрейнда (ПАФ) в соотношении 1:1. Через 5 дней в подушечку одной из задних лап вводили 40 мкл препарата, а второй – только физиологический раствор 0,15 мл. Контрольным животным при сенсibilизации вводили физиологический раствор в смеси с ПАФ. Разрешающую инъекцию проводили по той же схеме. Учет результатов проводили по разнице в массе между опытной и контрольной лапами (индекс реакции, %) с дальнейшим сравнением данных между опытными и контрольными группами. В эксперименте использовали по две опытные и контрольные группы с целью учета результатов через 6 и 24 часа после проведения разрешающей инъекции [14].

Силу аллергенной активности оценивали по Классификации химических веществ (МУ 1.1.578-96).

Статистическая обработка результатов исследования.

Статистическую проверку достоверности различий показателей в опытных и контрольных пробах проводили с использованием параметрических и непараметрических критериев статистики, согласно рекомендаций [11,18].

2. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Результаты изучения острой токсичности средства «Тефлекс»

2.1.1. При введении в желудок средства в течение всего срока наблюдения не отмечено гибели животных и токсического действия на организм мышей, что не позволило рассчитать величину LD₅₀. В течение срока наблюдения показано, что введение средства «Тефлекс» в желудок мышей не вызывает патологического воздействия на состояние опытных животных по всем тестируемым показателям по сравнению с контрольной группой. Различий при макроскопическом исследовании внутренних органов у животных опытной и контрольной групп – нет (норма – нет), статистически достоверных изменений массы тела и массовых коэффициентов печени, почек, селезенки в опыте и контроле не выявлено (норма – отсутствие). Полученные результаты позволяют отнести исследуемый препарат к IV классу малоопасных веществ в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76.

2.1.2. При однократной аппликации средства в дозах 2500 мг/кг и 5000 мг/кг массы тела на неповрежденную кожу мышей не отмечено клинических проявлений интоксикации и гибели экспериментальных животных в течение 2-х недель (срок наблюдения). Таким образом, значение LD₅₀ при нанесении средства на неповрежденную кожу составило более 5000 мг/кг массы тела. По этому параметру препарат можно отнести к IV классу мало опасных веществ согласно ГОСТ 12.1.007-76 (табл.1).

Таблица 1. Результаты определения острой токсичности средства «Тефлекс» при разных способах введения

Способ введения	Полученное значение LD ₅₀ , мг/кг	Норма LD ₅₀ в мг/мл, класс опасности по НД	Регламентирующий документ
внутрижелудочно	> 5000	> 5000 IV – мало опасные	ГОСТ 12.1.007-76
накожно	> 5000	> 2500 IV – мало опасные	ГОСТ 12.1.007-76

2.2. Результаты изучения местно-раздражающего действия средства «Тефлекс» при нанесении на кожу и в конъюнктиву глаза

2.2.1. При нанесении средства на кожу морских свинок в течение всего срока наблюдения (2 недели) не отмечено признаков раздражения и воспаления кожи после 10 аппликаций по 2 часа (средний суммарный балл выраженности эритемы и отека – 0 баллов, отсутствие гиперемии, трещин, шелушения и других признаков воспаления). Это позволяет отнести средство к IV классу согласно Классификации опасности по выраженности местно-раздражающих свойств дезинфицирующих средств на коже.

2.2.2. Через сутки после введения средства в нижний конъюнктивальный свод глаза наблюдали расширение сосудов глаза явно больше нормы (1 балл); выделений из глаза не

отмечено: состояние роговицы не отличалось от контрольного глаза. Все воспалительные явления проходили к концу 1х суток наблюдения. У животных, которым промывали глаза водой сразу после инстилляции, признаки раздражения проходили через 2 часа после введения. В дальнейшем экспериментальный глаз кроликов не отличался от контрольного в течение срока наблюдения (6 дней). Таким образом, суммарно интенсивность местно-раздражающего действия препарата на глаза составила 1 балл (слабое раздражающее действие), что позволяет отнести средство «Тефлекс» к IV классу согласно Классификации по выраженности раздражающих свойств дезинфицирующих средств на глаза.

2.3. Результаты изучения кожно-резорбтивного действия средства «Тефлекс»

Через 7 и 14 дней после начала эксперимента проводили обследование животных опытной и контрольной групп. При изучении кожно-резорбтивного действия средства «Тефлекс» оценивали динамику массы тела животных (табл.2), частоту дыхания (табл.3), поведенческие реакции (табл.4), показатели периферической крови (табл.5). На каждый срок наблюдения частота дыхания крыс контрольной и подопытной групп была одинаковой. Масса тела и показатели периферической крови животных подопытной группы на протяжении 2-х недель (срок наблюдения) не отличались от таковых в контрольной группе. По показателям состояния нервной системы (3-х минутные тесты на поведенческие реакции в «открытом поле»): суммационно-пороговый показатель (СПП), спонтанная двигательная активность, ноктурный рефлекс, вертикальная активность (реакция оглядывания за 1 минуту) различий между опытом и контролем не отмечено.

Таблица 2. Динамика массы тела крыс, подвергшихся многократному воздействию средства «Тефлекс»

Группа животных	Масса тела, г *		
	Фон	Через 7 дней	Через 14 дней
Контрольная	186,11 ± 1,13	187,99 ± 0,51	186,51 ± 2,07
Подопытная	191,07 ± 2,64	189,60 ± 2,37	188,51 ± 3,82

Примечание: * - во всех случаях $p > 0,05$.

Таблица 3. Частота дыхания крыс после 7 и 14 дней воздействия средством «Тефлекс»

Группа животных	Частота дыхания в минуту *		
	Фон	Через 7 дней	Через 14 дней
Контрольная	92,13 ± 1,05	91,81 ± 1,24	92,34 ± 1,57
Подопытная	92,36 ± 2,08	92,54 ± 2,87	92,46 ± 1,13

Примечание: * - во всех случаях $p > 0,05$.

Таблица 4. Исследование поведенческих реакций у крыс через 7 и 14 дней воздействия средством «Тефлекс»

Наименование показателя	«Тефлекс» *		Контроль	
	через 7 дней после воздействия	через 14 дней после воздействия	через 7 дней после начала эксперимента	через 14 дней после начала эксперимента
СПП, усл. ед.	$8,2 \pm 0,2$	$8,1 \pm 0,1$	$8,3 \pm 0,4$	$8,0 \pm 0,4$
Число пересекаемых квадратов (спонтанная двигательная активность)	$36,08 \pm 2,13$	$37,01 \pm 2,57$	$36,11 \pm 1,16$	$36,22 \pm 1,93$
Число подъемов на задние лапы (реакция оглядывания, 1 мин)	$4,95 \pm 0,13$	$5,64 \pm 0,81$	$5,13 \pm 0,09$	$5,42 \pm 0,55$
Число заглядываний в отверстие (норковый рефлекс)	$13,13 \pm 1,87$	$14,10 \pm 1,40$	$13,94 \pm 2,16$	$14,68 \pm 2,81$

Примечание: * - во всех случаях $p > 0,05$.

2.4. Результаты изучения аллергенных свойств средства «Тефлекс»

2.4.1. Кожно-сенсibilизирующую активность средства «Тефлекс» исследовали на морских свинках, которых сенсibilizировали парентерально многократно по схеме, изложенной в разделе 1.3.4.1. Результаты представлены в таблице 6. Как видно из таблицы внутрикожное введение тест-аллергена животным, предварительно сенсibilizированных средством «Тефлекс», не сопровождалось специфическими реакциями, оцениваемыми как существенные. Этот факт свидетельствует об отсутствии накопления цитотропных антител класса IgE у экспериментальных животных в количествах, находящихся выше порога чувствительности реакции активной кожной анафилаксии.

2.4.2. Дополнительные подтверждения отсутствия аллергенной активности у средства «Тефлекс» были получены в результате исследования способности препарата индуцировать гиперчувствительность замедленного типа. Показано, что повторное введение средства практически не сопровождалось местной воспалительной реакцией, регистрируемой через 6 и 24 часа после введения разрешающей дозы тест-аллергена. Достоверные различия между опытом и контролем при этом не были выявлены (табл.7). Таким образом, показано, что введение средства «Тефлекс» не стимулирует формирование гиперчувствительности замедленного типа.

Таблица 5. Показатели периферической крови крыс после 7 и 14 дней воздействия средством «Тефлекс»

Наименование показателя	«Тефлекс» *		Контроль	
	через 7 дней после воздействия	через 14 дней после воздействия	через 7 дней после начала эксперимента	через 14 дней после начала эксперимента
Эритроциты, $10^6/\text{мм}^3$	$6,2 \pm 0,1$	$6,3 \pm 0,2$	$6,2 \pm 0,3$	$6,4 \pm 0,1$
Гемоглобин, г/л	$149,67 \pm 10,51$	$145,16 \pm 9,89$	$147,41 \pm 12,46$	$148,37 \pm 9,68$
Лейкоциты, $10^3/\text{мм}^3$	$6,8 \pm 0,2$	$6,6 \pm 0,1$	$6,7 \pm 0,3$	$6,7 \pm 0,1$
Тромбоциты, $10^3/\text{мм}^3$	$487,31 \pm 11,12$	$479,36 \pm 24,13$	$475,13 \pm 16,84$	$479,82 \pm 21,52$
Общий белок, г%	$7,3 \pm 0,3$	$7,2 \pm 0,4$	$7,5 \pm 0,2$	$7,6 \pm 0,3$

Примечание: * - во всех случаях $p > 0,05$.

Таблица 6. Кожно-сенсibilизирующая активность средства «Тефлекс»

Тест-аллерген	Индекс наличия реакции, ИНР	Р *	Индекс интенсивности реакции, ИИР	Р	n
Препарат «Тефлекс»	46	$> 0,05$	0	$> 0,05$	20

Примечание: * - уровни значимости даны в сравнении с соответствующим контролем; n-количество животных в группе.

Таблица 7. Реакция гиперчувствительности замедленного типа к средству «Тефлекс»

Средство, способ введения и доза	Кол-во животных	Индекс реакции (%) на сроке:		Р *
		6 час	24 час	
Опыт «Тефлекс» в/к, 500 мг в смеси с ПАФ 1:1	20	$7,89 \pm 0,67$	$8,11 \pm 0,97$	$> 0,05$

*Примечание: уровень значимости приведен в сравнении с соответствующей контрольной группой животных.

2.4.3. Сыворотки морских свинок, сенсibilизированных средством парентерально, как указано в разделе 1.3.4.1., были тестированы в непрямой реакции дегрануляции тучных клеток крыс. Метод оценки сенсibilизирующих свойств средства по изучению морфологии тучной клетки в тесте деструкции последней является достаточно информативным и позволяет выявить даже минимальную сенсibilизацию организма животных. Из полученных результатов, представленных в таблице 8, видно, что парентеральная многократная иммунизация животных практически не приводит к сенсibilизации организма, лишь на 10 день исследования отмечена деструкция тучной клетки. На другие сроки исследования сывороток достоверного нарушения морфологии тучной клетки не выявлено. Следует отметить, что процент деструктированных

клеток на 10 сутки был очень мал, и по сравнению с исходным показателем различия были статистически недостоверны.

Таблица 8. Выявление цитофильных реакиновых антител к средству «Тефлекс» в сыворотках крови морских свинок в непрямой реакции дегрануляции тучных клеток крыс

Разовая доза, способ и кратность введения средства	Срок исследования сывороток, дни *	ПДТК	P
50 мг/кг п/к; в/м; в/м трехкратно	0 (n=6)	0,08 ± 0,01	-
	5 (n=15)	0,11 ± 0,06	>0,05
	7 (n=15)	0,13 ± 0,02	>0,05
	10 (n=12)	0,13 ± 0,05	>0,05

Примечание: * - срок исследования от начала введения средства; P – уровень значимости различий с исходным показателем (день 0); n – количество животных из группы, сыворотки которых исследованы на соответствующий срок.

Таким образом, обобщая результаты данного раздела работы, следует отметить, что средство «Тефлекс» при многократном парентеральном применении практически не вызывает у экспериментальных животных состояния повышенной чувствительности немедленного или замедленного типов. Средство «Тефлекс» по частоте развития сенсibilизации и достоверности отличия среднегрупповых показателей опытной и контрольных групп относится к III классу аллергенной активности по Классификации химических веществ по силе аллергенной активности (МУ 1.1.578-96).

ВЫВОДЫ.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют об отсутствии токсического эффекта исследуемого средства, а также раздражающего и сенсibilизирующего действия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Экспериментальное изучение токсичности и опасности средства «Тефлекс» проведены с учетом данных по токсикометрическим характеристикам основного ингредиента, входящего в состав средства, представленных фирмой-производителем.

Изученное средство «Тефлекс» с содержанием действующего вещества полигексаметиленгуанидина гидрохлорида 4% относится к IV классу опасности по ГОСТ 12.1.007-76 при введении в желудок и нанесении на кожу, а также не обладает местно-раздражающим действием на кожу и слизистые оболочки глаз и sensibilizing активностью.

Средство хранят отдельно от лекарственных препаратов; в местах недоступных детям.

Литература.

1. Гуревич Е.С., Рухадзе Е.Г., Фрост А.М. Защита от обростания. Наука, Москва, 1989.
2. Патент РФ 2 052 453; Бюл. изобрет. (2), 30 (1996).
3. Скворцова Е.К., Нехорошева А.Г. Сб. «Проблемы дезинфекции и стерилизации (под ред. В.И. Вашкова). Вып.23. ВНИИДиС, Москва, 1974. С.92.
4. Гембицкий П.А., Воинцева И.И. Полимерный биоцидный препарат ПГМГ. Запорожье: Полиграф, 1998. С.44.
5. Справочник «Дезинфекционные средства», ч.1. Москва: ТОО «Рарогъ», 1996.
6. Голубев А.А., Люблина Е.Н. и др. Количественная токсикология. Л.: Медицина, 1973,-286 с.
7. Голиков С.Н., Саноцкий Н.В. и др. Общие механизмы токсического действия. Л.: Медицина, 1986,-276 с.
8. Саноцкий Н.В. Методы определения токсичности и опасности химических веществ. М., 1970,-343 с.
9. Методы испытаний дезинфекционных средств для оценки их безопасности и эффективности, МЗ РФ, М., 1998, ч.1,2.
10. Ведомости Фармакологического комитета МЗ РФ №1, 1998. МР МЗ РФ от 18.12.97 по доклиническому изучению репродуктивной токсичности фармакологических средств.
11. Люблина Е.Н., Каган Ю.С. и др. Рекомендации по статистической обработке результатов экспериментально-токсикологических исследований, М., 1965,-80 с.
12. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., 1963 г.
13. Weigle Wo., Cochrane Ch. G., Dixon E. J.// Immunol., 1960:95:5.
14. Кашкин А.П., Леви Э.В. Бюллетень экспериментальной биологии, 1979, № 8,-с.189.
15. Черноусов А.Д. Гигиена труда и профессиональные заболевания. 1987, № 6,-с.45.
16. Кашкин А.П., Леви Э.В. Хим. Фарм. журнал, 1977, № 12,-с.43.
17. Алексеева О.Г., Дудева Л.А. Аллергия к промышленным химическим соединениям. М., 1978.-271 с.
18. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. Л., 1973.-142 с.

Исполнители исследований:

вед.н.с., к.м.н.

д.м.н.

вед.н.с., к.ф.н.

врач-ветеринар

Т.Я. Богданова

Г.И. Нетылько

А.Г. Афиногенова

О.В. Семенова