



2019 yil « 26 » август -

№ 02/456

Директору  
ООО «NOVODEZ»  
Дехканову А.

Научно-исследовательский институт санитарии, гигиены и профзаболеваний МЗ РУз направляет Вам Заключение по результатам токсикологических исследований дезинфицирующих средств: «Неоген-Супер» и «Септодез-Форте», производства России, представленных ООО «NOVODEZ».

Токсикологические исследования проведены согласно направления Министерства здравоохранения РУз №36-8/1793 от 10.07.2019 г., письма-обращения ООО «NOVODEZ» №2 от 16.07.2019 г. и договора №68 от 16.07.2019 г., заключенного между ООО «NOVODEZ» и НИИ СГПЗ МЗ РУз.

Вр.и.о. директора института  
Д.М.Н.

Хамракулова М.А.

ND

NOVODEZ

[www.novodez.uz](http://www.novodez.uz)

Исполнитель:  
старший научный сотрудник,  
к.м.н. Наврузов Э.Б.  
Тел.: 97 4302514

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
НИИ САНИТАРИИ, ГИГИЕНЫ И ПРОФЗАБОЛЕВАНИЙ**



«УТВЕРЖДАЮ»

Вр.и.д. директора НИИ СГПЗ МЗ РУз

д.м.н. Хамракулова М.А.



август 2019 г.

[www.novodez.uz](http://www.novodez.uz) ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

дезинфицирующих средств: «Неоген-Супер» и «Септодез-Форте»,  
производства России, представленных ООО «NOVODEZ»

Токсикологические исследования проведены согласно направления Министерства здравоохранения РУз №36-8/1793 от 10.07.2019 г., письма-обращения ООО «NOVODEZ» №2 от 16.07.2019 г. и договора №68 от 16.07.2019 г., заключенного между ООО «NOVODEZ» и НИИ СГПЗ МЗ РУз

Ташкент – 2019 год

Токсикологические исследования дезинфицирующих средств: «Неоген-Супер» и «Септодез-Форте», производства России, представленных ООО «NOVODEZ», проведены с использованием экспериментальных животных на базе НИИ санитарии, гигиены и профзаболеваний Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (НИИ СГПЗ МЗ РУз).

### **1. Нормативные ссылки, методы, объект и объем исследований**

При проведении токсикологических исследований руководствовались нижеследующими нормативно-методическими документами:

1. Гигиенические требования к производству и безопасности парфюмерно-косметической продукции //СанПиН РУз №0186-05. – Ташкент, 2005.

2. ГОСТ 12.1.007-76. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности.

3. Иш жойи хавосида зарарли моддаларни тиббий стандартларини асослаш учун олиб бориладиган санитар текширишлар //Метод. указания - Ташкент, 1998.

4. Методические рекомендации по выявлению в эксперименте гиперчувствительности кожи к мазеобразным и вязким веществам. - Москва, 1979.

5. Методические указания по проведению токсикологических исследований ингредиентов косметических средств в эксперименте на животных.- Москва, 1991.

6. Оценка воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование предельно допустимых уровней загрязнения кожи //Метод. указания. - Москва, 1980.

7. Оценка воздействия вредных химических соединений на кожные покровы //Метод. указания. - Ташкент, 2001.

8. Постановка исследований по гигиеническому нормированию промышленных аллергенов в воздухе рабочей зоны //Метод. рекомендации. - Рига, 1980.

9. Саноцкий И.В. Методы определения токсичности и опасности химических веществ. - Москва, 1970.

10. Саноат аллергияларини жой хавосида гигиеник меъёрни асослаш учун олиб бориладиган текширишлар услубий кўлланма //Метод. указания. - Ташкент, 1998.

11. Стандарты ОЭСР для проведения химических исследований //Тщательная токсикологическая оценка - классический метод. - №423. – 1996.

12. Требования к дополнительному изучению общетоксического действия новых фармакологических веществ. - Москва, 1985.

При проведении токсикологических исследований использованы беспородные белые крысы, кролики и морские свинки, содержащиеся в виварии НИИ СГПЗ МЗ РУз на сбалансированном рационе питания по содержанию белков, жиров и углеводов.

Общее число экспериментальных животных – 22 особи, из них: белые крысы - 18 особей, в т.ч. в каждой группе по 3 самца и 3 самки (опытных групп - 2, контрольная группа - 1); кролики - 2 особи; морские свинки - 2 особи.

На период проведения исследований возраст белых крыс составлял для самцов - 8-9 недель, самок – 10-11 недель.

Статистический анализ проводился с определением критериев достоверности для лабораторных исследований по методическим рекомендациям «Использование принципов доказательной медицины при организации и проведении гигиенических исследований» с использованием компьютерной программы Microsoft Excel. Сравнение выборок проведено с использованием t-критерия Стьюдента (t), различия считали значимыми при  $P < 0,05$ .

## **2. Характеристика исследуемых образцов**

Исследованиям подвергнуты образцы дезинфицирующих средств: «Неоген-Супер» и «Септодез-Форте», производства России, представленных ООО «NOVODEZ»:

### ***- дезинфицирующее средство «Неоген-Супер»***

*Форма выпуска и физико-химические свойства:* концентрированное средство расфасовано в полимерные бутылки емкостью 0,1; 0,25; 0,4; 0,5 и 1 дм<sup>3</sup>, канистры по 5, 10, 15, 25 дм<sup>3</sup>, бочки по 50, 100, 150, 200 дм<sup>3</sup>. На исследование средство было представлено в бутылках по 1000 мл из полиэтилена с завинчивающейся крышкой. Средство представляет собой средней степени вязкую прозрачную жидкость со специфическим запахом, хорошо растворяется в воде.

*Состав:* действующие вещества – алкилдиметилбензиламмоний хлорида - 44%, алкилдиметилэтилбензиламмоний хлорида – 24%.

*Показания к применению:* для дезинфекции.

*Способ применения:* концентрат применяется в разбавленном виде по режимам, определенным в Инструкции по применению.

*Сроки и правила хранения:* срок хранения средства - 5 лет в невскрытой упаковке предприятия-производителя; срок годности рабочих растворов составляет 21 сутки при условии хранения в закрытых емкостях; хранить в сухом, прохладном, вентилируемом и защищенном от света и влаги помещении, в недоступном для детей месте, при температуре от -40 до +35 °С.

### ***- дезинфицирующее средство «Септодез-Форте»***

*Форма выпуска и физико-химические свойства:* концентрированное средство расфасовано в полимерные бутылки емкостью 0,1; 0,25; 0,4; 0,5 и 1 дм<sup>3</sup>, канистры по 5, 10, 15, 25 дм<sup>3</sup>, бочки по 50, 100, 150, 200 дм<sup>3</sup>. На исследование средство было представлено в бутылках по 1000 мл из полиэтилена с завинчивающейся крышкой. Средство представляет собой слабой степени вязкую прозрачную жидкость со слегка желтоватым оттенком со специфическим запахом, хорошо растворяется в воде.

*Состав:* действующие вещества – алкилдиметилбензиламмоний хлорида - 45%, глутаровый альдегид – 3%.

*Показания к применению:* для дезинфекции.

*Способ применения:* концентрат применяется в разбавленном виде по режимам, определенным в Инструкции по применению.

*Сроки и правила хранения:* срок хранения средства - 5 лет в невскрытой упаковке предприятия-производителя; срок годности рабочих растворов составляет 21 сутки при условии хранения в закрытых емкостях; хранить в сухом, прохладном, вентилируемом и защищенном от света и влаги помещении, в недоступном для детей месте, при температуре от -40 до +35 °С.

### **3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

#### **3.1. Сведения о токсичности**

Приготовление 0,05% рабочих растворов: рабочие растворы готовили в стеклянных емкостях путем добавления 0,5 мл средства к 999,5 мл питьевой воды комнатной температуры. Исследования проводились на белых крысах. Белые крысы внутрижелудочно, однократно получали рабочие растворы исследуемых образцов в дозах: 2000; 4000; 6000 мг/кг массы тела животных. Дозы вводилась перорально с помощью желудочного зонда. Наблюдение за экспериментальными животными проводилось на протяжении 4-х недель. При ежедневном осмотре вели наблюдение за наличием мертвых животных и аномальных клинических проявлений (пилоаррекция, слюно- и слезотечение). Симптомов интоксикации у животных не отмечено, гибели животных не наблюдалось. Опытные животные оставались активными, опрятными, охотно поедали корм, шерсть гладкая, блестящая, на внешние раздражители животные реагировали адекватно.

В связи с отсутствием смерти подопытных животных, *рассчитать ЛД<sub>50</sub> (средне-смертельную дозу) для исследуемых рабочих растворов образцов дезинфицирующих средств не представлялось возможным.*

#### **3.2. Местное кожно-раздражающее и кожно-резорбтивное действия**

Исследование местного кожно-раздражающего действия проводилось на белых беспородных крысах, зафиксированных на 4-х часовой временной период. Животным наносили рабочие растворы образцов изучаемых дезинфицирующих средств на предварительно выстриженный участок кожи размером 2×2 см. Смоченные рабочими растворами изучаемых образцов дезинфицирующих средств салфетки накладывались на кожу под окклюзионную повязку, которую оставляли на 4 часа, затем повязку удаляли и проводили осмотр кожной поверхности: сразу после снятия наклейки с аппликационной пробой, повторно - через один час, затем - через 16 часов (перед повторным нанесением продукта).

*Оценка реакции однократной аппликационной пробы:* раздражения кожных покровов не отмечено, симптомов интоксикации и гибели животных не наблюдалось.

Изучена многократная кожная токсичность на белых крысах, с помощью наложения по 20 накожных аппликаций исследуемых образцов по 4 часа в день в течение недели.

*Оценка реакции многократной аппликационной пробы:* в течение всего периода эксперимента гибели животных и клинических признаков интоксикации не наблюдалось.

Для выявления кожно-резорбтивного действия белых крыс фиксировали в специальных станках. Хвосты подопытных животных на 2/3 их длины погружали в пробирки с рабочими растворами образцов дезинфицирующих средств на 4 часа при температуре суспензии 36-37 °С.

После окончания эксперимента кожу хвостов обмывали водой с мылом. В течение 4-х недель наблюдения за экспериментальными животными признаков интоксикации и гибели не отмечено.

### **3.3. Сенсibiliзирующие свойства**

Объектом исследования являлись морские свинки светлой масти с массой тела 280-300 г. Оценка сенсibiliзирующих свойств рабочих растворов исследуемых образцов дезинфицирующих средств проводилась в 2-а этапа.

При проведении аллергологических тестов для выявления реакции клеток крови на аллерген, использованы следующие методы аллергодиагностики: кожная проба, реакция специфического лизиса лейкоцитов (РСЛЛ) и реакция специфической агломерации лейкоцитов (РСАЛ), определение гемагглютинирующих антител и реакция пассивной гемагглютинации (РПГА).

Первый этап. Рабочие растворы исследуемых образцов дезинфицирующих средств вводились однократно в кожу ушных раковин животных в количестве 0,02 мл. Контрольным животным вводилась дистиллированная вода в той же дозе. На 11-й день проводилось тестирование.

*Оценка сенсibiliзирующих свойств:* внутрикожная сенсibiliзация морских свинок рабочими растворами исследуемых образцов дезинфицирующих средств не вызывала видимых изменений со стороны ушных раковин и положительных клеточных реакций у подопытных животных.

Второй этап предусматривал экспериментальные исследования образцов по выявлению аллергического эффекта кожи с помощью проведения одно- и многократной (20) аппликаций. Кожную реакцию оценивали в баллах по 5 балльной шкале. Установлено, что рабочие растворы исследуемых образцов дезинфицирующих средств не вызывают сенсibiliзации при одно- и многократном накожном воздействиях.

*Оценка тестирования:* после одно- и многократной сенсibilизации организма морских свинок, у исследуемых образцов рабочих растворов дезинфицирующих средств, сенсibilизирующие свойства отсутствуют.

### **3.4. Кумулятивные свойства**

Объектом исследования служили белые крысы с массой тела 130-140 г. Изучение кумулятивных свойств проводили методом субхронической токсичности по Лиму. Исследуемые рабочие растворы образцов дезинфицирующих средств вводили внутривентриально ежедневно в течение 4-х недель в исходной дозе от рекомендуемой разовой, с последующим увеличением дозы в 1,5 раза через каждые 5 дней. Контрольным животным вводили дистиллированную воду в эквивалентном объеме.

В качестве показателей функционального состояния животных использованы: выживаемость в течение опыта, общее состояние и активность животных, динамика их массы тела, морфологический состав периферической крови, содержание активности щелочной фосфатазы (ЩФ), аспартат-аминотрансферазы (АСТ) и аланин-аминотрансферазы (АЛТ) - в сыворотке крови.

В течение всего периода наблюдения у животных не отмечено каких-либо отклонений в поведении и общем состоянии. Признаков интоксикации не отмечено и летальных исходов не было. Статистически достоверных различий прироста массы тела у опытных животных, по сравнению с животными контрольной группы, не установлено.

*Оценка кумулятивных свойств рабочих растворов образцов дезинфицирующих средств:*

- по клиническим показателям периферической крови - содержание гемоглобина, эритроцитов и лейкоцитов, статистически достоверных различий у опытных животных, по сравнению с таковыми интактной группы, не выявлено;
- по биохимическим показателям в сыворотке крови - активность ЩФ, АСТ и АЛТ, статистически достоверных различий у опытных животных, по сравнению с интактными, не установлено.

### **4. Некропсия**

Животные, использованные в экспериментальных исследованиях, подлежали умерщвлению, которое осуществлялось декапитацией под эфирным наркозом, с последующим уничтожением, после проведения микроскопических исследований. Для сравнительной оценки гистологической картины изученных органов использованы общепринятые стандарты. Ни один из органов и ткани не были использованы для других целей.

В результате микроскопического исследования органов подопытных крыс установлено:

4.1. *Головной мозг.* У всех подопытных животных при визуальном осмотре головного мозга отклонений не отмечено: мягкая мозговая оболочка умеренно полнокровная, отечность и кровоизлияния отсутствовали. Размеры желудочков соответствовали интактным животным. Клетки желудочков, сосудистое сплетение, капиллярная сеть оболочек и вещества мозга без патологических особенностей. Нейроны корковой и подкорковой части мозга, клетки Пуркинье мозжечка имели четкую структуру. При количественном анализе плотность расположения клеток, (количество нейронов на единицу площади), объем тел нейронов, объем ядер у исследованных животных соответствовали интактным животным. Состояние глеоцитов, их величина, структура, плотность расположения, объем ядер соответствовали интактным животным. Не отмечено каких-либо нарушений гематоэнцефалического барьера.

4.2. *Печень.* Микроскопии печени всех крыс подвергались тотальные срезы на сагиттальных и поперечных разрезах. Паренхима печени состоит из радиально ориентированных от центральных вен печеночных клеток. Гепатоциты с нормальными тинкториальными свойствами одноядерны с округлыми ядрами. Синусоидные капилляры обычных размеров с единичными форменными элементами крови. Пространство Диссе просматривается на больших увеличениях, содержит единичные купферовские клетки компактного строения. Сосудистые элементы печени без изменений, умеренного кровенаполнения. Желчные протоки слегка расширены. Лимфоидная инфильтрация отсутствует.

4.3. *Легкое.* Гистоструктура легочной ткани изучалась на поперечных срезах. Легочная ткань у подопытных животных без патологических изменений воспалительного или дистрофического характера. Рисунок респираторных отделов без признаков патологии, архитектура сосудов и воздухоносных путей без изменений. Эпителиальные клетки альвеолярного эпителия и эпителия бронхов нормохромны, нормотипичны, межальвеолярная соединительная ткань без патологических изменений или каких-либо особенностей. Структура всех отделов легкого соответствует структуре интактных животных.

4.4. *Сердце.* Патоморфологических изменений в миокарде не выявлено. Мышечные клетки правильно ориентированы. Площадь, занятая эндотелием, не увеличена, встречались мелкие участки, составленные из гипертрофированных клеток. На большом увеличении число капилляров, окружающих мышечные волокна, соответствуют интактным животным. Волокна равномерно окрашены, сохраняют поперечную исчерченность. Сосудистые элементы миокарда обычного диаметра и кровенаполнения. Эндокард и перикард без изменений.

4.5. *Почки.* Проведенный морфологический анализ почек, в условиях орального введения рабочих растворов исследуемых дезинфицирующих средств показал, что исследуемая ткань оставалась идентичной интактным животным, без каких-либо отклонений от нормы.

Гистологическое исследование показало, что состояние почечных клубочков нормальное. Отмечаются единичные клубочки с утолщенными базальными мембранами. Капилляры клубочков умеренного кровенаполнения. Эпителий прямых канальцев низкий, без особенностей. Клетки всех других отделов нефронов нормотипичны. Среди клеток собирательных трубочек обычное соотношение «темных» и «светлых» клеток. В просветах канальцев отсутствуют преципитаты белка. Соединительная ткань коркового и мозгового слоев – без изменений.

4.6. *Селезенка.* Морфологический анализ селезенки показал, что капсула селезенки не изменена. Четко сохранено разграничение между красной и белой пульпой.

4.7. *Желудок.* На препаратах фундального отдела гистоструктура фундальных желез без патологических изменений. Главные железы продольно ориентированы, разделены узкими прослойками соединительной ткани. Покровный эпителий состоит из высоко-цилиндрических, слизь содержащих клеток. Генеративные зоны желез обычных размеров. Соотношение клеток в железе одинаково по всем препаратам и соответствует норме. Пилорические железы без особенностей. Ядра эпителиальных клеток овальные, базально расположены, ориентированы в один ряд. Кровеносные сосуды умеренного кровенаполнения. Морфологический анализ желудка не выявил патологических изменений.

4.8. *12-перстная кишка и дистальные отделы тонкого кишечника.* Патологических изменений не отмечено. Ворсинки высокие, не извитые. Высоко-цилиндрический эпителий без особенностей. Щеточная каемка хорошо выражена. Соотношение бокаловидных и призматических клеток по всей длине ворсинок соответствует норме.

4.9. *Толстый кишечник.* По состоянию архитектоники, крипт слизистого и подслизистого слоев, а также по секреторному продукту, исследуемая толстая кишка соответствует таковой интактных животных.

4.10. *Поджелудочная железа.* Клетки экскреторной и инкреторной частей имеют четкую структуру без признаков патологии. У животных опытных и контрольной групп количество и величина островков поджелудочной железы были примерно одинаковыми.

4.11. *Надпочечники.* По макроскопической оценке массы и размеров железы соответствуют интактной группе. Железы на разрезе умеренно полнокровны, мозговое вещество умеренно окрашено. На гистологических срезах - соотношение коркового и мозгового слоев нормальное: клубочковая, пучковая и сетчатая зоны коркового вещества без каких-либо особенностей. Ядра клеток пучковой зоны имеют удлиненную форму, в размерах не увеличены. Признаки стресс реакции отсутствуют. Границы между зонами коркового вещества просматриваются хорошо, отсутствуют признаки очаговой дистрофии или некроза.

*Оценка сравнительного микроскопического изучения внутренних органов контрольных и подопытных животных:* пероральное длительное введение рабочих растворов исследуемых дезинфицирующих средств не вызывает патологических изменений у опытных животных.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

На основании результатов токсикологических исследований выявлено, что рабочие растворы изученных образцов дезинфицирующих средств не оказывают токсического действия на организм экспериментальных животных.

Проведенные исследования дают основание сделать заключение о безопасности исследованных образцов дезинфицирующих средств «Неоген-Супер» и «Септодез-Форте», производства России, представленных ООО «NOVODEZ», для здоровья человека и могут быть разрешены к применению, в соответствии с назначениями, в установленном порядке.

### **ИСПОЛНИТЕЛИ:**

**Научный руководитель:**

Заместитель директора по научной работе, д.м.н., профессор



**Р.Т. Камилова**

**Ответственный исполнитель:**

Старший научный сотрудник, к.м.н.



**Э.Б. Наврузов**