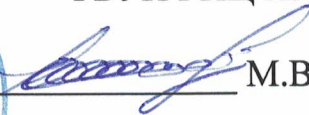


Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
Федеральное бюджетное учреждение науки
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРИКЛАДНОЙ
МИКРОБИОЛОГИИ И БИОТЕХНОЛОГИИ
(ФБУН ГНЦ ПМБ)

УТВЕРЖДАЮ
Руководитель ИЛЦ
ФБУН ГНЦ ПМБ, к.м.н.




М.В. Храмов
«18» октября 2021 г.

НАУЧНЫЙ ОТЧЕТ
по результатам экспертизы медико-профилактического
дезинфекционного средства, представленного на Государственную
регистрацию в Российской Федерации и на территории
ЕАЭС

Тема отчета: «Оценка токсичности и опасности дезинфицирующего средства «Shelter X-SEPT»,
ООО «Шелтер» (Россия)»

Организация-исполнитель: ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Российской Федерации, 142279, Российская Федерация, Московская область, город Серпухов, поселок Оболенск, территория «Квартал А».

Сертификат аккредитации: ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора. Регистрационный номер RA.RU.21EB03 от 26 июня 2017 г.

Руководитель темы д.б.н.



В.Д. Потапов

Оболенск, 2021

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

РУКОВОДИТЕЛЬ ТЕМЫ:

Г.н.с. ОПиУС д-р биол. наук

В.Д. Потапов

ИСПОЛНИТЕЛИ:

науч. сотр. ОП и УС

Н.С. Грищенко

науч. сотр. ОП и УС

Т.И. Рудницкая

мл. науч. сотр. ОП и УС

В.В. Кузин

виварщик ОП и УС

Н.Н. Выгорова

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

РУКОВОДИТЕЛЬ ТЕМЫ:

Г.н.с. ОПиУС д-р биол. наук



В.Д. Потапов

ИСПОЛНИТЕЛИ:

науч. сотр. ОП и УС



Н.С. Грищенко

науч. сотр. ОП и УС



Т.И. Рудницкая

мл. науч. сотр. ОП и УС



В.В. Кузин

1. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

1.1 Оценка токсичности и опасности дезинфицирующего средства «Shelter X-SEPT»

В работе использовано дезинфицирующее средство «Shelter X-SEPT», ООО «Шелтер» (Россия), соответствующий по своим свойствам спецификации производителя.

Программа исследований:

- определение DL_{50} при введении средства в желудок, в брюшину и при нанесении на кожные покровы;
- определение местного раздражающего действия при нанесении на кожные покровы;
- определение местного раздражающего действия при внесении средства в конъюнктивальный мешок глаза;
- оценка кожно-резорбтивного действия;
- оценка сенсибилизирующего действия;
- оценка кумулятивных свойств;
- изучение летучих компонентов, выделяющихся из нативного средства в насыщающих концентрациях при нормальных условиях окружающей среды;
- оценка подострой ингаляционной опасности паров средства.

Лабораторных животных получали из питомника «Андреевка» Федерального Государственного бюджетного учреждения «Научный центр биомедицинских технологий» Российской академии наук. ИБХ РАН (Московская обл.). Животные содержались в стандартных условиях в соответствии с международными нормами и требованиями, имели свободный доступ к корму и воде.

1.2 Методика испытаний

Введение средства крысам в желудок осуществляли с помощью металлического зонда, в брюшину - шприц на 1 мл с иглой G 29.

Определение DL_{50} при нанесении нативного средства на кожу проводили в опытах на крысах, подопытный участок кожи которых предварительно был депилирован механическим путем.

Местное раздражающее действие оценивали при нанесении средства на предварительно депилированный участок кожи бока морских свинок в условиях однократной (2 часа) и повторной экспозиции (10 аппликаций).

Раздражающее действие на слизистые оболочки глаза оценивали на кроликах при внесении 1 капли средства в конъюнктивальный мешок глаза.

Кожно-резорбтивное действие изучалось на мышах методом погружения хвостов на 2/3 длины в средство на 2 часа на протяжении 10 дней. В качестве показателей интоксикации оценивали поведение и функциональное состояние нервной системы в соответствии с «Методическими рекомендациями по использованию поведенческих реакций животных в токсикологических исследованиях для целей гигиенического нормирования» (Киев, 1980г.) и методическими рекомендациями «Определение суммационно-порогового показателя (СПП) при различных формах токсикологического эксперимента» (Новосибирск, 1975 г.).

Исследования сенсибилизирующих свойств средства проводились в тесте ГЗТ (по А.Д. Черноусову). При постановке реакции ГЗТ использовались самки белых беспородных мышей с исходной массой тела 18,0–20,0 г по 8 особей в опытной и контрольной группе.

Для сенсibilизации животным вводили однократно внутрикожно в основание хвоста 100 мкг продукта, эмульгированного в 60 мкл смеси полного адьюванта Фрейнда и раствора Хенкса. Выявление сенсibilизации проводили через 5 суток путем введения 100 мкг средства в раствор Хенкса в подушечку задней лапы. Реакция оценивалась по величине отека (показатель ГЗТ) у подопытных и контрольных животных, которая измерялась через 24 часа. Сравнение среднегрупповых показателей ГЗТ осуществляли по методу Стьюдента.

Проводились исследования кумулятивных свойств при введении в желудок. В качестве подопытных животных использовались белые крысы. При этом использовался метод Лима и соавторов. Исследования проводились в течение 24 дней. В первые 4 дня в желудок вводили 0,1 DL₅₀, увеличивая дозы каждые 4 дня в полтора раза. Коэффициент кумуляции рассчитывали, как отношение величины среднесмертельной дозы для повторного воздействия к среднесмертельной дозе при однократном воздействии

Изучение опасности паров средства в насыщающих концентрациях проводили на мышах, которых помещали в герметичные емкости, где создавали условия свободного испарения средства при нормальных условиях (t=20-22°C). В ходе эксперимента регистрировали клинические признаки отравления и гибель животных, а также показатели, отражающие состояние нервной системы (СПП, поведенческие реакции).

Оценку подострой ингаляционной опасности средства в виде паров проводили в затравочных камерах объемом 1 м³, моделируя режим обработки способом протирания/орошения. Средство вносили в камеру в 10 кратной норме расхода ежедневно в течение 4 недель при температуре 20-25°C. Затравочная камера для контрольных животных обрабатывалась водопроводной водой в том же объеме, что и в опытных затравочных камерах. Исследования проводили на белых мышах-самках для выявления общетоксического и раздражающего действия. Животные находились в затравочных камерах в течение всего эксперимента (4 недели). После окончания эксперимента мышей обследовали по наиболее чувствительным и адекватным показателям: по частоте дыхания (ЧД) и функциональным показателям нервной системы (сумационно-пороговому показателю – СПП, спонтанно-двигательной активности – СДА, вертикальной двигательной активности – ВДА, норковому рефлексу), а также по биохимическим показателям: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ) и щелочная фосфатаза (ЩФ), оценивали состояние периферической крови (количество гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов).

2. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Определение DL₅₀ при введении средства «Shelter X-SEPT» в желудок.

При введении средства в желудок крыс в дозах от 1000,0 до 5000,0 мг/кг среднетелетальная доза не выявлена. Полученные результаты свидетельствуют о том, что по величинам DL₅₀ при введении в желудок средство «Shelter X-SEPT» относится к 4 классу мало опасных веществ по классификации опасности ГОСТ 12.1.007-76.

2.2. Определение DL₅₀ средства «Shelter X-SEPT» при нанесении на кожные покровы.

При нанесении нативного средства на кожу крыс в дозе 2500 мг/кг клинических проявлений отравления и гибели животных не было. Отмечено слабо местно-раздражающее действие. Следовательно, DL₅₀ средства при нанесении на кожу более 2500 мг/кг. Полученные результаты свидетельствуют о том, что по величинам DL₅₀ при

нанесении на кожу средство «Shelter X-SEPT» относится к 4 классу малоопасных веществ по классификации опасности ГОСТ 12.1.007-76.

Таблица 1. Классификация опасности веществ по степени воздействия на организм (ГОСТ 12.1.007-76).

Наименование показателя	Класс опасности			
	1 – чрезвычайно опасные	2 – высоко опасные	3 – умеренно опасные	4 – малоопасные
Предельно допустимая концентрация ПДК вредных веществ в воздухе рабочей зоны, мг/куб. м	Менее 0,1	0,1 - 1,0	1,1 - 10,0	Более 10,0
Среднесмертельная доза (ЛД ₅₀) при введении в желудок, мг/кг	Менее 15	15 - 150	151 - 5000	Более 5000
Среднесмертельная доза (ЛД ₅₀) при нанесении на кожу, мг/кг	Менее 100	100 - 500	501 - 2500	Более 2500

2.3. Определение DL₅₀ при введении средства «Shelter X-SEPT» в брюшную полость.

При введении средства в брюшную полость крыс DL₅₀ средства составила 766,3±33,7 мг/кг. Таким образом, дезинфицирующее средство «Shelter X-SEPT» при введении в брюшную полость относится к 4 классу мало токсичных веществ, согласно классификации К.К. Сидорова.

Таблица 2. «Классификация токсичности веществ при введении под кожу и в брюшную полость животного (по К.К. Сидорову)»

Класс токсичности	Степень токсичности	Средняя смертельная доза при введении, мг/кг:	
		под кожу	в брюшную полость
1	Чрезвычайно токсично	0,3	0,2
2	Высокотоксично	0,4 - 15,0	0,3 - 10,0
3	Умеренно токсично	16 - 150	11 - 100
4	Малотоксично	151 - 1500	101 - 1000
5	Практически нетоксично	1501 - 4500	1001 - 3000
6	Относительно безвредно	> 4500	> 3000

2.4. Оценка местно-раздражающего действия на кожу морских свинок средства «Shelter X-SEPT».

При нанесении средства на кожу мышей однократно не отмечено признаков раздражения и воспаления кожи (средний суммарный балл выраженности эритемы и отека – 0 баллов, отсутствие гиперемии, трещин, шелушения и других признаков воспаления). После многократного применения (10 аппликаций по 2 часа ежедневно) также не отмечено признаков раздражения кожи экспериментальных животных. Это позволяет отнести средство к 4 классу согласно Классификации опасности по выраженности местно-раздражающих свойств дезинфицирующих средств на коже (Таблица 3).

Таблица 3. «Классификация опасности по выраженности местно-раздражающих свойств дезинфицирующих средств на коже»

Выраженность раздражающего действия	Средний суммарный балл выраженности эритемы и величины отека	Классы опасности
Резко выраженное	более 6	1
Выраженное	4,1-6,0	2
Умеренное	2,1-4,0	3
Слабое или отсутствие	0-2,0	4

2.5. Оценка местного раздражающего действия средства «Shelter X-SEPT» на слизистые оболочки глаз.

Местное раздражающее действие на глазные оболочки исследовали после однократного внесения 1 капли средства в конъюнктивальный мешок глаза кроликов.

Внесение средства «Shelter X-SEPT» в глаза кроликам вызывало гиперемию и отек конъюнктивы (суммарный балл 4,8) через сутки признаки уже не проявлялись и в течение следующих шести суток, что соответствует 3 классу опасности по выраженности раздражающих свойств дезинфицирующих средств на глаза. Обильное промывание водой глаз животных после нанесения на них концентрата исследуемого средства предотвращает его раздражающее действие: у кроликов в течение нескольких дней исчезают признаки раздражения.

Таблица 4. «Классификация по выраженности раздражающих свойств дезинфицирующих средств на глаза»

Выраженность раздражающего действия	Средний суммарный балл конъюнктивы (А+Б+В) и роговица (А+Б)	Классы
Резко выраженное	Более 11	1
Выраженное	7-10	2
Умеренное	4-6	3
Слабое	1-3	4
Отсутствие	0	5

2.6. Оценка кожно-резорбтивного действия средства «Shelter X-SEPT».

С целью определения резорбтивного действия средства хвосты мышей погружали в средство на 2/3 длины. Опыты проводили ежедневно по 2 часа, в течение 10 дней. Общее токсическое действие при оценке резорбции средства через кожу не было выявлено. У подопытных животных не было отмечено ни клинических проявлений, ни функциональных изменений ряда показателей нервной системы, оцененных сразу после окончания опыта. Это позволяет сделать вывод об отсутствии кожно-резорбтивного действия средства «Shelter X-SEPT» на организм.

2.7. Оценка сенсibiliзирующего действия средства «Shelter X-SEPT».

Оценку сенсibiliзирующего действия средства «Shelter X-SEPT» проводили в соответствии с методическими рекомендациями по оценке степени опасности пестицидов МР№01-19/126-17 из руководства Р 4.2.3676-20. Проведенные эксперименты выявили отсутствие признаков ответного раздражающего эффекта по гиперчувствительности замедленного типа. Таким образом, исследованное средство не обладает сенсibiliзирующей активностью, что позволяет отнести его к малоопасным по сенсibiliзирующему эффекту.

2.8. Оценка кумулятивных свойств средства «Shelter X-SEPT».

При оценке кумулятивных свойств средства при введении в желудок белых крыс $K_{\text{кум}}$ оказался равным 7,6, т.е. можно говорить об отсутствии эффекта.

2.9. Исследования острой ингаляционной опасности средства «Shelter X-SEPT».

Исследования острой ингаляционной опасности средства проводили на белых половозрелых беспородных мышках-самках. Статистическая группа составляла 6 особей. Животные отбирались из одной партии. Ингаляционное воздействие летучих компонентов средства «Shelter X-SEPT» в насыщающих концентрациях не сопровождалось клиническими признаками интоксикации. После окончания экспозиции у мышей оценивали наиболее чувствительные показатели состояния нервной системы (СПП, норковый рефлекс, ВКДА, ГКДА), которые также не имели значимых отклонений от контроля. Полученные результаты позволяют отнести пары изучаемого средства не ниже, чем к 4 классу мало опасных веществ согласно классификации химических веществ по степени летучести.

Таблица 5. «Классификация химических веществ по степени летучести (C20)»

Класс опасности	Степень опасности и выраженность действия
-----------------	---

1-Чрезвычайно опасное вещество	Насыщающая концентрация вызывает гибель
2-Высокоопасное	Насыщающая концентрация вызывает отчетливые проявления интоксикации, гибель отсутствует
3-Умеренно опасное	Насыщающая концентрация вызывает минимальные изменения интегральных показателей при обследовании животных (пороговый уровень)
4-Малоопасное	Насыщающая концентрация не оказывает токсического действия

2.10. Оценку подострой ингаляционной опасности паров средства проводили по зоне подострого биоцидного действия (Z_{subac}). Определяли порог подострого действия по лимитирующему показателю и рассчитывают зону подострого биоцидного действия по отношению порога подострого действия к норме расхода ($L_{imsubac}$ /норма расхода). Для определения порога подострого действия оценивали изменение массы тела, состояние нервной системы и периферической крови. По результатам проведенных экспериментов наблюдаемые интегральные показатели были в пределах контрольных (животных содержавшихся в камерах без обработки средством дезинфицирующим). Из полученных данных выявлено, что зона подострого биоцидного действия составляет >10 , следовательно, по классификации ингаляционной опасности дезинфицирующих средств с учетом зоны подострого токсического действия средство в рекомендуемом режиме применения (протираание/орошение) относится к 4 классу мало опасных веществ и разрешается применять в присутствии пациентов.

3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДЫ

В ходе проведенных экспериментов по оценке острой токсичности и опасности дезинфицирующего средства «Shelter X-SEPT» (ООО «Шелтер», Россия) можно сделать следующие **выводы**:

1. По параметрам острой токсичности при введении в желудок средство относится к 4 классу мало опасных веществ ($LD_{50} > 5000$ мг/кг).
2. По параметрам острой токсичности при нанесении на кожу средство относится к 4 классу мало опасных веществ ($LD_{50} > 2500$ мг/кг).
3. При введении в брюшную полость средство относится к 4 классу мало токсичных веществ, согласно классификации К.К. Сидорова ($LD_{50} = 766,3 \pm 33,7$ мг/кг.).
4. Средство «Shelter X-SEPT» не обладает раздражающим действием при контакте с кожей (4 класс) в условиях однократной и повторных аппликаций.
5. При контакте с конъюнктивой глаза кролика вызывает умеренное её раздражение (3 класс).
6. Резорбтивного действия средства в условиях 2-х недельного его испытания «пробирочным» методом на хвостах мышей не выявлено.
7. Сенсибилизирующее действие средства слабо выражено (в тесте ГЗТ).
8. Кумулятивный эффект отсутствует.
9. При ингаляционном воздействии паров средства в насыщающих концентрациях оно может быть отнесено к 4 классу мало опасных веществ по степени летучести.
10. При ингаляционном воздействии средства в виде паров в режиме применения (метод «протираания/орошения») средство может быть квалифицировано как малоопасное (4 класс).

4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изученные показатели безопасности средства полностью соответствуют «Нормативным показателям безопасности и эффективности дезинфекционных средств, подлежащих контролю при проведении обязательной сертификации» № 01-12/75-97 и «Единым санитарно-эпидемиологическим и гигиеническим требованиям к продукции (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)» Раздел 20. «Основные требования к дезинфицирующим, дезинсекционным и дератизационным средствам», утв. Решением Комиссии Таможенного союза от 28.05.2010 №299 и может быть рекомендовано к государственной регистрации на территории ЕАЭС.

Учитывая результаты исследования степени токсичности и опасности средства, принимая во внимание тот факт, что на территории ЕАЭС, в том числе в Российской Федерации, ранее был зарегистрирован ряд средств на основе аналогичных ДВ, полагаем возможным рекомендовать дезинфицирующее средство «Shelter X-SEPT», ООО «Шелтер» (Россия) к регистрации на территории ЕАЭС без проведения практических испытаний для заявленной области применения как профессиональным контингентом, так и населением в условиях быта.