

*На правах рукописи*

**МАМОНОВ РОМАН АЛЕКСАНДРОВИЧ**

**ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КОМБИНИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ  
КОМПОНЕНТОВ БИНАРНОЙ СМЕСИ НА ПРИМЕРЕ ПРЕПАРАТА,  
СОСТОЯЩЕГО ИЗ ПОЛИГЕКСАМЕТИЛЕНГУАНИДИНА И АЛ-  
КИЛДИМЕТИЛБЕНЗИЛАММОНИЙ ХЛОРИДА**

14.02.01- Гигиена

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2010

Работа выполнена в лаборатории эколого-гигиенической оценки и прогнозирования токсичности веществ Учреждения Российской академии медицинских наук Научно-исследовательском институте экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина РАМН

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук  
**Синицына Оксана Олеговна**  
кандидат медицинских наук  
**Недачин Александр Евгеньевич**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор  
**Журков Вячеслав Серафимович**  
доктор медицинских наук, профессор  
**Королев Анатолий Александрович**

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное учреждение здравоохранения «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора

Защита диссертации состоится «24» июня 2010 года в 11 часов на заседании диссертационного совета Д 001.009.01 в НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина РАМН по адресу: 119992, г. Москва, ул. Погодинская, д. 10/15, строение 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина РАМН

Автореферат разослан «    » мая 2010 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор биологических наук,  
профессор



Беляева Наталия Николаевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Комбинированное действие химических веществ представляет одну из наиболее сложных проблем гигиены. До настоящего времени комбинированное действие химических веществ изучалось в двух планах: для оценки характера токсического действия смесей веществ в концентрациях, близких к ПДК (*Бородин К.А., Захарченко В.И. и соавт., 1971; Каган Ю.С., Штабский Б.М., 1996; Каган Ю.С., Светлый С.С. и соавт., 1989*), и при различных соотношениях доз, близких к смертельным (*Канцельсон Б.А., 1990; Нагорный П.А., 1984; Трахтенберг И.М. и соавт., 1989*).

Предлагаемые в различных отечественных (*Гжегоцкий М.Р. и соавт., 1998; Каган Ю.С., Штабский Б.М., 1996; Канцельсон Б.А., Новиков С.М., 1986, Нагорный П.А., 1984, СанПиН 2.1.5.1315-03*) и зарубежных (*U.S.EPA, 2000, WHO, 1981*) работах и нормативных документах подходы к оценке комбинированного действия химических веществ представляют собой различные варианты формулы Фини-Аверьянова и направлены на оценку опасности уже существующих в окружающей среде концентраций по отношению к величинам ПДК отдельных веществ.

Наряду с этим существует целый ряд препаратов, представляющих собой смеси постоянного состава (пестициды, дезинфицирующие, парфюмерно-косметические, моющие средства и др.), для которых методика оценки комбинированного действия недостаточно разработана. Именно эти препараты могут служить моделью для оценки комбинированного действия в зависимости от дозы и концентрации.

Определение опасностей смесей постоянного состава в воде обсуждалось в работе *Федоренко В.И., Жолдаковой З.И., Красовского Г.Н. и Штабского Б.М. (1993)*. Было предложено оценивать смесь как единое целое, по комплексу критериев выделять ведущий компонент и, с учетом его содержания, обосновывать ПДК смеси. Однако при этом не учитывалось возможное изменение характера комбинированного действия компонентов смеси при разных уровнях загрязнения воды.

В последние годы повышенное внимание уделяется бинарным препаратам, представляющим собой смеси постоянного состава на основе полигексаметиленгуанидина гидрохлорида (ПГМГ-ГХ) и алкилдиметилбензиламмоний хлорида (Катамина АБ). Совместное применение этих веществ в качестве дезинфицирующих средств обосновывается представлением о синергизме их действия в отношении микроорганизмов (*Э. Альберт, 1971; Osar W.May 1991*). Одним из таких средств, предлагаемых для обеззараживания воды, является препарат «Дезавид», представляющий собой водный раствор ПГМГ-ГХ и Катамина АБ в соотношении 6:1. Токсичность и опасность ПГМГ-ГХ и Катамина АБ при изолированном воздействии на организм теплокровных животных достаточно хорошо изучены (*Кондрашов В.А., 1992; Фомочкин И.П., Свистов В.В. 1987*). Однако характер их комбинированного действия, который может отличаться от простого аддитивного, не изучен, а безопасные для человека концентрации до настоящего времени не установлены. Это является препятствием к применению препарата «Дезавид» для обеззараживания воды (*Рахманин Ю.А., Жолдакова З.И., Недачин А.Е. и соавт., 2006*).

Другим критерием безопасного применения средств обеззараживания воды, представляющих собой полиэлектролиты, являются максимальные допустимые концентрации содержания примесей в конечном продукте, которые определяются, исходя из их ПДК в воде (*МУ 2.1.4.1060-01*). В составе ПГМГ-ГХ в качестве побочного продукта синтеза может присутствовать гексаметиленимин (ГМИ), токсичность и опасность которого при длительном воздействии на организм до настоящего времени не изучены (*Жолдакова З.И., Сеницына О.О. и соавт., 2004; Одинцов Е.Е., 2007*). Обоснованный ранее экспресс-экспериментальным методом ориентировочный допустимый уровень ГМИ в воде (*Крятов И.А. и соавт., 1989*) не является надёжным для расчёта его допустимого содержания в продукте.

Исходя из вышеизложенного, **целью** настоящих исследований являлась гигиеническая оценка комбинированного действия компонентов бинарного препарата «Дезавид» на микроорганизмы и млекопитающих.

Для достижения поставленной цели решались следующие **задачи**:

1. Изучить токсичность и опасность бинарного препарата «Дезавид».

2. Оценить опасность гексаметиленimina, входящего в состав примесей ПГМГ-ГХ.

3. Дать сравнительную оценку токсичности и опасности компонентов бинарного препарата «Дезавид» и определить характер их комбинированного действия в зависимости от уровня и объекта воздействия.

4. Обосновать гигиенические нормативы содержания в воде препарата «Дезавид» и гексаметиленimina.

### **Научная новизна работы.**

Впервые обосновано, что препарат «Дезавид», содержащий ПГМГ-ГХ и Катамин АБ в соотношении 6:1, обладает выраженным цитотоксическим действием с преимущественным влиянием на печень.

Впервые установлена зависимость характера комбинированного действия компонентов бинарного препарата «Дезавид» от объекта, дозы и длительности воздействия. Степень потенцирования при действии на микроорганизмы уменьшается со снижением концентрации, а при действии на млекопитающих – повышается с уменьшением дозы и увеличением длительности воздействия.

Обоснована необходимость изучать характер комбинированного действия смесей постоянного состава в хронических экспериментах в дозах, на уровне МНД и ниже их компонентов.

**Практическая значимость.** Научно обоснована ПДК дезинфицирующего средства «Дезавид» в воде водных объектов на уровне 0,03 мг/л (по ПГМГ-ГХ), лимитирующий показатель вредности – санитарно-токсикологический, 2 класс опасности.

Научно обоснован пересмотр ОДУ гексаметиленimina в воде водных объектов – 0,02 мг/л, лимитирующий показатель вредности – санитарно-токсикологический, 2 класс опасности (справка № ФК 15/1-223 от 14.05.2010).

Разработана методика выполнения измерений массовой концентрации гексаметиленimina в полимерах на основе полигексаметиленгуанидина методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии № ММГУ-08-2007 (Свидетельство об аттестации № 242/10-2007).

Материалы диссертационной работы использованы при подготовке проекта Методических указаний «Санитарно-эпидемиологические испытания (исследования) материалов, реагентов и оборудования, используемых в системах водоснабжения» (справка № ФК 15/1-222 от 14.05.2010) и проекта Методических указаний «Санитарно-эпидемиологическая экспертиза средств дезинфекции воды» (справка № 11-5/279 от 12.05.2009).

**Работа выполнена** в лаборатории эколого-гигиенической оценки и прогнозирования токсичности веществ НИИ ЭЧ и ГОС им.А.Н. Сысина РАМН в рамках плановых научных тем № г/р 02200900946 и НИР № 096.

**Личный вклад** автора составляет не менее 80%. Часть исследований проводилась совместно с д.б.н., проф. Беляевой Н.Н., д.б.н. Сычевой Л.П., к.б.н. Когановой З.И., к.фарм.н. Миславским О.В., к.м.н. Маковецкой А.К., к.б.н. Артемовой Т.З., к.м.н. Доскиной Т.В., Буториной Н.Н.

**Апробация материалов диссертации.** Результаты исследований по теме диссертации доложены и обсуждены на II Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов «Окружающая среда и здоровье» (Рязань, 2007), Втором Санкт-Петербургском международном экологическом форуме «ЭкоФорум-2008» (Санкт-Петербург, 2008), Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы теории и практике дезинфектологии», посвященной 75-летию НИИ дезинфектологии (Москва, 2008), III Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов «Окружающая среда и здоровье» (Москва, 2009).

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Характеристика токсичности и опасности бинарного препарата «Дезавид» и гексаметиленмина.

2. Зависимость характера комбинированного действия компонентов бинарного препарата «Дезавид» от объекта воздействия.

3. Зависимость степени выраженности потенцирования токсического действия компонентов бинарного препарата «Дезавид» от дозы и длительности воздействия.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 2 в центральной печати.

**Структура работы.** Диссертационная работа изложена на 166 страницах компьютерной верстки и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, списка литературы, 19 приложений. Диссертация иллюстрирована 34 таблицами, 10 рисунками. Библиография включает 155 источника, в том числе 45 иностранных авторов.

## **ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.**

Количественная характеристика объектов, материалов и объема исследований представлена в таблице 1.

Объектами изучения служили бинарный препарат «Дезавид», гексаметиленимин (ГМИ), полигексаметиленгуанидина гидрохлорид (ПГМГ-ГХ) и алкилдиметилбензиламмоний хлорид (Катамин АБ). Для решения поставленных задач проведены эксперименты по изучению влияния препарата «Дезавид» на органолептические свойства воды, санитарно-химические и токсикологические опыты. Изучено биоцидное действие бинарного препарата и его компонентов на микроорганизмы. Токсичность и опасности ГМИ исследовались в острых и хронических экспериментах. Комбинированное действие компонентов препарата «Дезавид» оценивалось по микробиологическим (минимальные эффективные концентрации) и токсиметрическим параметрам ( $LD_{50}$ ,  $PD_{xp}$ , МНД) с использованием коэффициента аддитивности -  $K_{ад}$  (Кацнельсон Б.А., Новиков С.М., 1986). При  $K_{ад} \cong 1$  комбинированное действие оценивалось как аддитивное (суммация доз), при  $K_{ад} \gg 1$  – как более аддитивное (потенцирование).

Формула коэффициента аддитивности имеет следующий вид:

$$K_{ад} = \frac{1}{\frac{C1}{A1} + \frac{C2}{A2}}$$

где  $K_{ад}$  – коэффициент аддитивности;  $C_1$  и  $C_2$  – концентрации (дозы) двух веществ в комбинации, дающей эффект;  $A_1$  и  $A_2$  – концентрации тех же веществ при изолированном воздействии.

Токсикологические эксперименты проводились в соответствии с МУ 2.1.5.720-98 и МУ №4110-86 на трех видах лабораторных животных. Эксперименты проведены с учетом «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ № 755 от 12.08.1977г. МЗ СССР) и одобрены Комитетом по этике НИИ ЭЧиГОС им. А.Н.Сысина РАМН. Использовалось 296 белых нелинейных крыс, 30 белых мышей линии Balb/c, 15 морских свинок.

Учитывая, что в препарате «Дезавид» ПГМГ-ГХ содержится в преобладающей концентрации – его соотношение с Катамином АБ составляет 6:1, дозы и концентрации препарата «Дезавид» приведены в расчете на ПГМГ-ГХ.

Дозы веществ, исследованные в хронических экспериментах при внутрижелудочном введении, составили: препарат «Дезавид» – 0,2; 0,02; 0,002 мг/кг, ГМИ – 0,5; 0,05; 0,01; 0,005; 0,0005 мг/кг.

Изучено 88 показателей, в том числе характеризующих общее состояние организма лабораторных животных (масса тела, вертикальная активность, СПП, морфологический состав крови), состояние печени (активность АЛТ, АСТ, ХЭ, N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы, Катепсина Д), морфофункциональные показатели ткани печени, почек, семенников, 12-перстной кишки. Проведены иммунологические, цитогенетические и цитотоксические тесты. В микробиологических исследованиях изучено влияние препарата «Дезавид» и его компонентов на индикаторные, условно-патогенные и патогенные микроорганизмы.

Результаты, полученные в экспериментах, обрабатывались с помощью компьютерных программ "Statistica" и "Diasta". Достоверность различий определяли по t критерию Стьюдента и непараметрическому критерию Манна-Уитни.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

При однократном внутрижелудочном поступлении в высоких дозах (100-600 мг/кг) препарат «Дезавид» обладал высокой скоростью и степенью всасывания в желудке. Клиническая картина отравления свидетельствовала о преимущественном влиянии препарата на центральную нервную систему. Это позволяет предположить, что препарат проникает через гистогематический барьер.

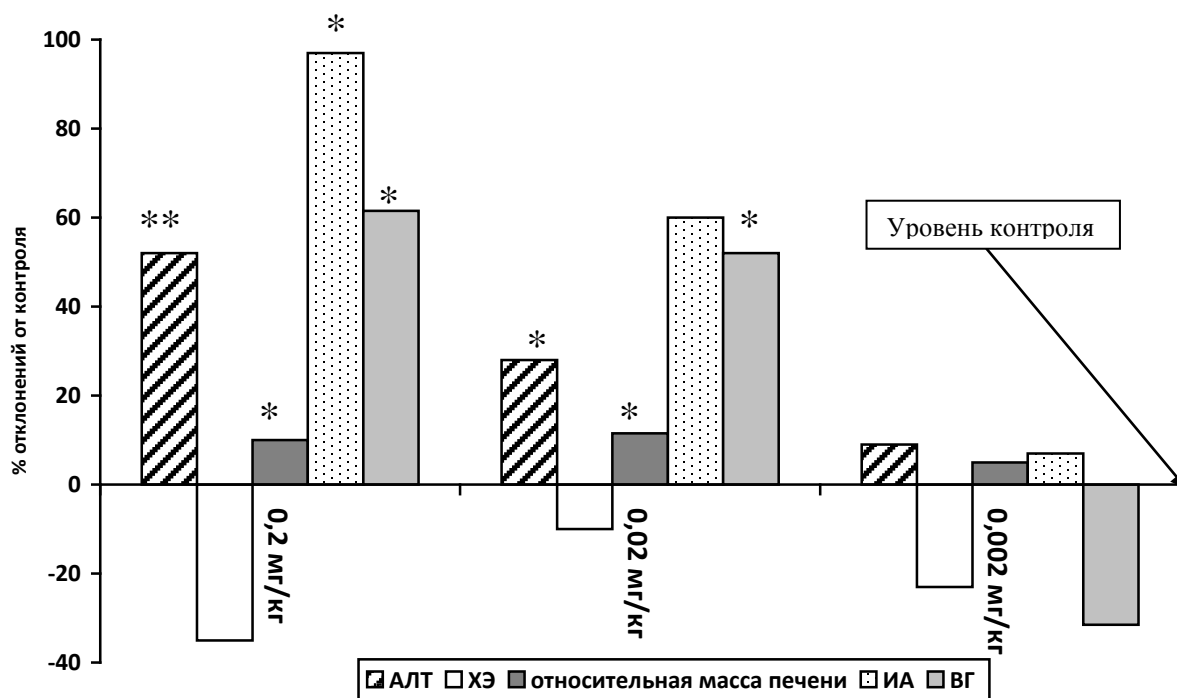


Таблица 1. Методы, объекты и объем исследований

Методы исследования		Объекты исследования	Показатели	Объем исследований
Органолептические и санитарно-химические		Препарат «Дезавид»	Запах, привкус водных растворов, способность к пенообразованию, влияние на цветность и мутность воды, влияние на рН и БПК	7 показателей
Токсикологические	Острый опыт	Белые крысы-самцы, препарат «Дезавид», ГМИ (энтеральное поступление)	ЛД <sub>50</sub> , I <sub>кум</sub> , клиническая картина отравления	96 крыс, 3 показателя
	Длительный (180 суток) токсикологический опыт	Белые крысы-самцы, «Дезавид», ГМИ (энтеральное поступление)	Физиологические, гематологические, биохимические, морфометрические, показатели гонадотоксического действия	200 крыс, 18 показателей, 2964 анализа
	Морфологические		Структурно-функциональные показатели печени (13), почки (9), семенники (11), 12-перстная кишка (12)	48 крыс, 55 показателей
	Иммунологические	Морские свинки, белые мыши-самцы, препарат «Дезавид»	Местное раздражающее и сенсибилизирующее действие, иммунотоксическое действие - наличие эффекта, уровень содержания специфических IgG – антител в сыворотке крови	15 морских свинок, 30 мышей, 4 показателя
	Цитогенетические (микроядерный тест)	Белые крысы-самцы, ГМИ (энтеральное поступление)	Частота клеток с микроядрами и протрузиями в костном мозге, толстой кишке	24 крысы, 4 показателя
	Цитотоксические (микроядерный тест)		Кариологические показатели в костном мозге, толстом кишечнике, (ПХЭ/НХЭ, доля двуядерных клеток, доля клеток с атипичной формой ядра)	24 крысы, 4 показателя
Микробиологические		Препарат «Дезавид», ПГМГ-ГХ, Катамин АБ, гипохлорит натрия	ОМЧ, ОКБ, ТКБ, ГКБ, Escherichia coli, Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella enteritidis, Salmonella infantis, колифаги	4 серии, 11 показателей, 120 анализов

ЛД<sub>50</sub> препарата «Дезавид» для белых крыс составила 338,2 (294,1÷392,3) мг/кг (3 класс опасности (МУ 2.1.5.720-98), что характеризует его как более токсичный препарат по сравнению с полиэлектролитами с более высокой молекулярной массой (Тулеская Е.А. и соавт. 2002). Значения индекса кумуляции (0) и среднего времени гибели животных (45 минут) свидетельствуют о слабых кумулятивных свойствах смеси ПГМГ-ГХ и Катамина АБ.

В хроническом эксперименте препарат «Дезавид» в дозах 0,2 и 0,02 мг/кг вызывал достоверное ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$ ) увеличение активности АЛТ в сыворотке крови, наблюдавшееся в течение первой половины эксперимента. Эти отклонения в активности фермента сочетались с морфофункциональными изменениями органа (рис. 1).



\*\* -  $p < 0,01$ ; \* -  $p < 0,05$

Рисунок 1. Изменение активности АЛТ, холинэстеразы (ХЭ) в сыворотке крови, относительной массы печени, индекса альтерации гепатоцитов (ИА) и количества высокоплоидных гепатоцитов (ВГ) у животных при воздействии препарата «Дезавид» в хроническом эксперименте.

Так, наблюдалось увеличение относительной массы печени, а также индекса альтерации гепатоцитов ( $p < 0,05$ ), который при поступлении препарата в дозе 0,02 мг/кг статистически достоверно не отличался от контроля ( $p > 0,05$ ).

Как компенсаторный ответ на повреждение органа, в печени развивалась полиплоидизация гепатоцитов (Беляева Н.Н. 2001), достоверно выраженная при действии обеих доз. О преобладании компенсаторных реакций в органе свидетельствует сохра-

нение белково-синтетической функции печени, о состоянии которой судили по активности ХЭ в сыворотке крови (Меньшиков В.В. и соавт., 1987).

Таким образом, повышение активности АЛТ в сыворотки крови, свидетельствующее о повреждении мембран гепатоцитов (Меньшиков В.В. и соавт., 1987; Меркурьева Р.В. и соавт., 1986), подтвердилось увеличением индекса альтерации гепатоцитов.

В целом, препарат «Дезавид» в хроническом эксперименте на лабораторных животных оказал гепатотоксическое действие, степень выраженности которого зависела от воздействующей дозы.

Кроме того, воздействие препарата «Дезавид» в максимальной дозе 0,2 мг/кг привело к достоверному увеличению степени выраженности гемодинамических сдвигов в почке; увеличению доли семенных канальцев с разряженным эпителием вплоть до атрофии, снижению количества клеток Сертоли, развитию гемодинамических нарушений в семенниках. Также наблюдалось нарушение целостности каймы ворсинок и снижение интенсивности слизиобразования в 12-перстной кишке, что совпадает с характером токсического действия полиэлектролитов (Жолдакова З.И. и соавт., 2002; Тульская Е.А., 2004). Препарат в остальных дозах влияния на морфофункциональные показатели почек, 12-перстной кишки и семенников не оказывал.

В таблице 2 представлены пороговые и максимальные недействующие дозы препарата «Дезавид», установленные диагностическим методом по влиянию на изученные органы и системы.

Из таблицы 2 видно, что степень выраженности изменений зависела от дозы препарата. Анализ комплекса изменений изученных показателей, характеризующих состояние печени, почек, 12-перстной кишки и семенников, позволяет заключить, что

**Таблица 2. Пороговые и максимальные недействующие дозы препарата «Дезавид» (по ПГМГ-ГХ) по влиянию на изученные показатели в хроническом эксперименте**

Показатели	ПД, мг/кг	МНД, мг/кг
Физиологические	>0,2	0,2
Биохимические	0,02	0,002
Гонадотоксического действия	>0,2	0,2
Относительная масса печени	0,02	0,002
Структурно-функциональные показатели: -печени	0,02	0,002

-почек	0,2	0,02
-12-перстной кишки	0,2	0,02
-семенников	0,2	0,02

препарат в дозе 0,2 мг/кг обладал выраженным токсическим действием с преимущественным влиянием на печень.

При поступлении препарата в дозе 0,02 мг/кг в печени преобладали компенсаторно-адаптационные процессы, которые с гигиенических позиций не должны расцениваться как незначимые, поскольку они могут являться предшественниками комплекса морфо-биохимических изменений, возникающих при повышении интенсивности и/или длительности воздействия (*Пинигин М.А., Красовский Г.Н., 1979*). Эта доза может рассматриваться, как пороговая хронического эксперимента. Надежность экспериментально установленной ПД подтверждает отсутствие изменений в состоянии животных при воздействии препарата в дозе 0,002 мг/кг.

Для расчета МНД хронического действия препарата «Дезавид» учитывали соотношение  $LD_{50}/PD_{хр}$  ( $338/0,02=19600$ ), которое свидетельствует о высокой способности препарата к функциональной кумуляции (МУ 2.1.5.720-98). МНД препарата «Дезавид» рекомендуется на уровне 0,004 мг/кг, МНК – на уровне 0,08 мг/л.

Препарат "Дезавид" не оказывал иммунотоксическое при действие в дозах 63 и 6,3 мг/кг.

В концентрациях более 3,75 мг/л препарат «Дезавид» не оказывал влияние на запах и привкус воды, не изменял прозрачность, цветность воды и реакцию среды, но вызывал образование пены на поверхности воды. Пороговая концентрация препарата по органолептическому показателю вредности установлена на уровне 0,5 мг/л, лимитирующий показатель – пенообразование.

В присутствии препарата «Дезавид» в концентрациях 0,03 – 0,3 мг/л наблюдалось угнетение биохимического потребления кислорода в модельных водоёмах. В качестве пороговой концентрации препарата «Дезавид» по влиянию на процессы самоочищения водных объектов обоснована величина 0,03 мг/л.

Сопоставление экспериментально установленных величин МНК по санитарно-токсикологическому показателю вредности (0,08 мг/л), пороговых концентраций по органолептическому (0,5 мг/л) и общесанитарному (0,03 мг/л) показателям вредности свидетельствует о том, что препарат «Дезавид» относится ко 2 классу опасности.

ПДК препарата в воде водных объектов рекомендуется на уровне 0,03 мг/л по ПГМГ-ГХ, лимитирующий показатель вредности – санитарно-токсикологический.

В работах *Жолдаковой З.И., Сеницыной О.О. и соавт. (2004); Е.Е.Одинцова (2007)* показано, что препараты на основе ПГМГ-ГХ, кроме действующего вещества, содержат ряд примесей – исходных или побочных продуктов синтеза, таких как гексаметилендиамин, дициандиамид, гуанидин гидрохлорид и гексаметиленимин (ГМИ). Все вещества, за исключением ГМИ, изучены с гигиенических позиций, установлены величины их ПДК в воде (*ГН 2.1.5.1315-03; ГН 2.1.5.2280-07*). Токсичность и опасность ГМИ при длительном поступлении в организм не исследовались, что служило препятствием для применения препаратов на основе ПГМГ-ГХ в качестве средств обеззараживания воды.

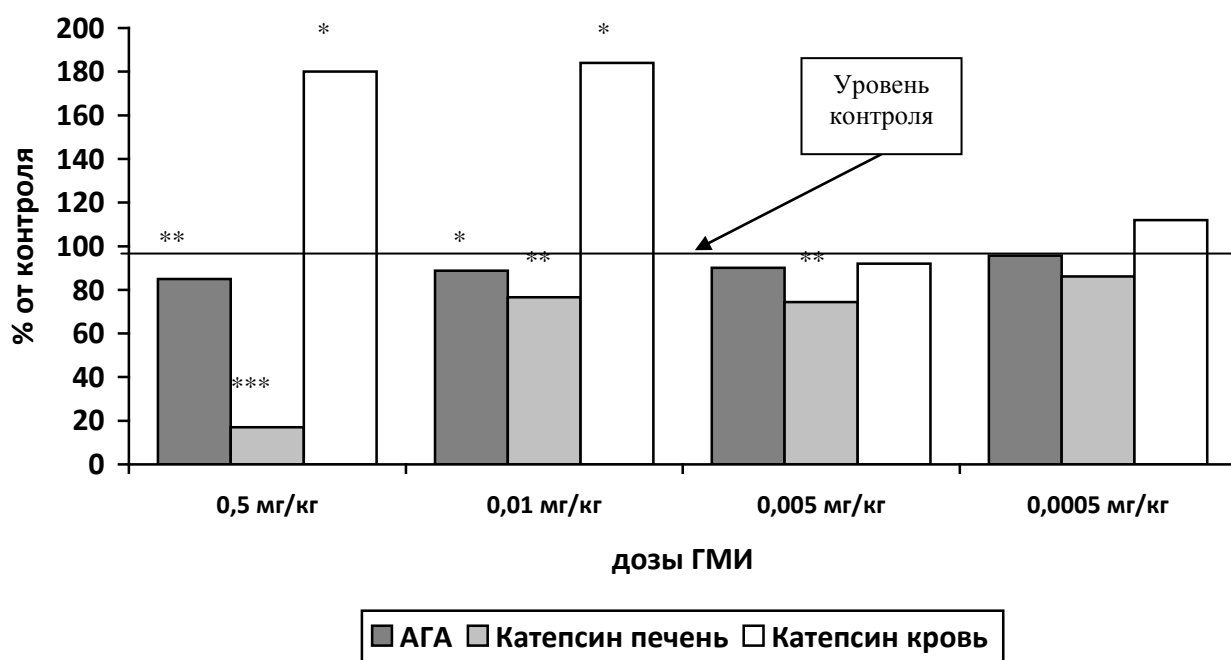
Данные литературы о величине  $LD_{50}$  ГМИ разноречивы и варьируются от 22,4 мг/кг (*Базарова Л.А., 1970*) до 1000 мг/кг (*DuPont Co., 1974*). В собственном остром токсикологическом эксперименте (исследованные дозы 25-900 мг/кг) вещество в дозах 200-450 мг/кг вызывало преимущественно местное раздражающее действие. При действии ГМИ в дозах  $> 450$  мг/кг наблюдалось выраженное разъедающее действие, проявившееся в тотальном некрозе желудка и кишечника подопытных животных. Зависимость «доза-ответ» не позволила рассчитать  $LD_{50}$  ГМИ, однако её характер даёт основание предположить, что величина  $LD_{50}$  находится в пределах 300-400 мг/кг, что совпадает с результатами, полученными в работе *Крятова И.А. и соавт. (1989)* – 375 мг/кг.

Таким образом, результаты собственных исследований в совокупности с данными литературы позволяют заключить, что по смертельным эффектам при однократном поступлении в желудок ГМИ относится ко 2 классу токсичности (*МУ 2.1.5.720-98*) и к 3 классу опасности по ГОСТ 21.1.007-76.  $LD_{50}$  составляет 375 мг/кг. Вещество обладает слабо выраженной способностью к кумуляции.

Вместе тем, гибель животных нельзя охарактеризовать как результат резорбтивного действия вещества. По-видимому, на первое место выступает местное изъязвляющее действие, которое в разных экспериментах проявилось по-разному. Возможно, различия в токсичности у разных авторов связаны с различными концентрациями вводимых растворов ГМИ, а также со степенью превращения ГМИ в кислой среде желудка в менее токсичный ГМИ-гидрохлорид (*ГН 2.1.5.1315-0377*).

При поступлении ГМИ в организм лабораторных животных в течение 6 месяцев в дозах 0,5, 0,05, 0,01, 0,005 и 0,0005 мг/кг наиболее закономерные изменения касались активности N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы (АГА) в сыворотке крови, Катепсина D в сыворотке крови и печени, а также структурно-функциональных показателей печени.

Так, на 180 сутки эксперимента наблюдалось достоверное снижение активности АГА в сыворотке крови животных, получавших дозы 0,5 и 0,01 мг/кг (рис. 2).



\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$

Рисунок 2. Активность N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы (АГА) в сыворотке крови, Катепсина D в сыворотке крови и в печени подопытных животных после 180 суток поступления гексаметиленimina.

При действии ГМИ в дозах 0,5 мг/кг и 0,01 мг/кг увеличилась активность Катепсина D в сыворотке крови и уменьшилась в печени. Данный процесс, по-видимому, связан с дестабилизацией клеточных мембран в различных органах, приводящей к выходу фермента в кровотоки (Покровский А.А. и соавт., 1976). Уменьшение активности Катепсина D в печени свидетельствует о гепатотоксическом действии ГМИ. При действии вещества в дозе 0,005 мг/кг снижалась активность фермента в печени на фоне неизменяющейся его активности в сыворотке крови. Это позволяет предположить, что в данной дозе ГМИ оказывает действие только на печень, не затрагивая другие органы. В дозе 0,0005 мг/кг не отмечено никаких изменений изученных показателей.

Как видно из таблицы 3, при воздействии ГМИ в дозе 0,5 мг/кг отмечено выраженное повреждение печени по 8 структурно-функциональным показателям, характеризующим как повреждение органа (индекс альтерации гепатоцитов; число клеток РЭС, микронекрозов, инфильтратов, выраженность гемодинамических сдвигов, жировой дистрофии, балочной дискомплексации), так и степень выраженности компенсаторного ответа (число высокоплоидных гепатоцитов) (Беляева Н.Н., 1986. Бонашевская Т.И., Беляева Н.Н. и соавт., 1984). Совокупность выявленных изменений позволяет оценивать дозу ГМИ 0,5 мг/кг как уровень выраженного вредного действия (Fel) (Беляева Н.Н., 1997, 2001).

**Таблица 3. Кратность достоверных превышений значений структурно-функциональных изменений печени крыс после 180-суточного воздействия ГМИ по сравнению с контролем.**

Показатели	Дозы ГМИ (мг/кг)			
	0,5	0,05	0,01	0,005
Индекс альтерации гепатоцитов	2,2	2	-	-
Число высокоплоидных гепатоцитов	3,2	-	-	-
Число клеток РЭС	1,5	-	-	-
Гемодинамические сдвиги, (% крыс)	3,4 (100%)	2,4 (100%)	-	-
Среднее число микронекрозов	2,5	-	-	-
Жировая дистрофия	4,3	3,8	4	3,9
Среднее число инфильтратов	6,7	-	-	-
Балочная дискомплексация	2,2	-	-	-

Примечание: «-» - отсутствие достоверных изменений по сравнению с контролем ( $p > 0,05$ )

Введение ГМИ в меньшей дозе (0,05 мг/кг) вызывало увеличение индекса альтерации гепатоцитов, выраженности гемодинамических изменений и жировой дистрофии, но степень выраженности изменений была меньшая. При воздействии ГМИ в дозах 0,01 мг/кг и 0,005 мг/кг изменения проявлялись только в виде увеличения степени выраженности жировой дистрофии. Отсутствие полиплоидизации гепатоцитов позволяет охарактеризовать эти дозы как вызывающие минимально выраженные токсические эффекты (Беляева Н.Н., 1997, 2001).

Степень выраженности изменений в почке также зависела от величины воздействующей дозы ГМИ. При введении вещества в дозе 0,5 мг/кг увеличились индекс альтерации почечных клубочков, число клубочков с гипертрофией и выраженность гемодинамических сдвигов по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ). Нарушения структурно-функционального состояния почек проявлялось в виде увеличения в 3 раза индекса альтерации почечных клубочков по сравнению с контролем. ГМИ в дозе 0,005 мг/кг не вызывал значимые нарушения в почке.

ГМИ в дозе 0,5 мг/кг вызывал снижение доли нормальных семенных канальцев, увеличение доли канальцев с разреженным эпителием и малодифференцированных канальцев, уменьшение числа клеток Сертоли и доли семенных канальцев со сперматогониями. ГМИ в дозах 0,05 и 0,005 мг/кг не вызывал в семеннике у крыс никаких достоверных изменений.

Таким образом, обобщение результатов хронического эксперимента позволяет заключить, что ГМИ обладает преимущественно гепатотоксическим действием. Изменения, характеризующие состояние печени, наблюдались в меньших дозах, чем те, которые вызывали нарушения в других органах.

Анализ зависимости «доза-время-эффект» позволяет рекомендовать дозу ГМИ 0,005 мг/кг в качестве пороговой. Надежность рекомендуемой величины ПД<sub>хр</sub> подтверждается тем, что ГМИ в дозе 0,0005 мг/кг не вызвал никаких изменений в организме подопытных животных ни по одному из изученных показателей.

Для расчета МНД хронического действия ГМИ учитывали соотношение ЛД<sub>50</sub>/ПД<sub>хр</sub> ( $375/0,005=75000$ ), которое свидетельствует о высокой способности препарата к функциональной кумуляции (2 класс опасности). МНД ГМИ рекомендуется на уровне 0,001 мг/кг, МНК по санитарно-токсикологическому показателю вредности – на уровне 0,02 мг/л.

Для обоснования необходимости пересмотра ОДУ ГМИ в воде водных объектов проведено сравнение его пороговых концентраций по органолептическому и общесанитарному показателям вредности (*Крятов И.А. и соавт., 1989*), а также МНК по санитарно-токсикологическому показателю вредности.

Величина пороговой концентрации ГМИ по органолептическому показателю вредности составляет 10 мг/л, по общесанитарному показателю – 3 мг/л, МНК по санитарно-токсикологическому показателю – 0,02 мг/л. Сопоставление данных величин свидетельствует о том, что ГМИ относится ко 2 классу опасности.

Минимальная из указанных величин – МНК по санитарно-токсикологическому показателю вредности в 5 раз ниже действующего до настоящего времени ОДУ (*ГН 2.1.5.2307-07*), обоснованного ранее с использованием экспресс-экспериментальных методов на основании результатов прогноза токсичности (*Крятов И.А. и соавт., 1989*). Результаты проведенных нами экспериментальных исследований на лабораторных животных, являются основанием для пересмотра действующего норматива и сниже-



ния его величины до 0,02 мг/л. Разработанная с нашим участием и аттестованная методика выполнения измерения массовой доли ГМИ в полимерах на основе ПГМГ-ГХ не позволяет контролировать содержание ГМИ в воде, но вместе с тем, может быть использована для контроля за допустимым содержанием ГМИ в дезинфекционных средствах на основе ПГМГ-ГХ, в рамках рекомендаций изложенных в работе *Жолдаковой З.И. и соавт. (2006)* и МУ 2.1.4.1060-01.

Например, при применении дезинфицирующего средства на основе ПГМГ-ГХ в максимальной дозе 4 мг/л (по действующему веществу), для соблюдения норматива содержания ГМИ в воде на уровне 0,5 ПДК (0,01 мг/л) содержание вещества в препарате не должно превышать 2,5 мг на 1 г действующего вещества.

Содержание ГМИ в препарате «Дезавид» допускается в концентрации не более 0,7 мг/кг.

Отсутствие аттестованной методики выполнения измерения содержания ГМИ в воде на уровне 0,01 мг/л является препятствием для утверждения этого норматива в виде ПДК.

Таким образом, ОДУ гексаметиленмина в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования рекомендуется на уровне 0,02 мг/л, 2 класс опасности, лимитирующий показатель вредности – санитарно-токсикологический.

Согласно инструкциям по применению, препараты на основе ПГМГ-ГХ применяются для обеззараживания поверхностей в виде 0,1-0,25% (1-2,5 г/л) рабочих растворов по действующему веществу (*Федорова Л.С. и соавт., 2006*) тогда как препарат «Дезавид» рекомендован к применению в данной области в концентрации 0,15 г/л по ПГМГ-ГХ (*Левчук Н.Н. и соавт., 2006*), а Катамин АБ в концентрациях 2,5 г/л (*Федорова Л.С. и соавт., 2002*). При анализе этих данных достаточно чётко видно, что в присутствии Катамина АБ при соотношении между действующими веществами 6:1 увеличивается антимикробная активность ПГМГ-ГХ в 10 и более раз по сравнению с активностью ПГМГ-ГХ при изолированном применении.

В связи с этим, представляло интерес изучить характер и степень выраженности комбинированного действия составляющих бинарного препарата «Дезавид», как по влиянию на микроорганизмы в более низких концентрациях, так и по токсикологическим параметрам.

В собственных экспериментах в лабораторных условиях изучена эффективность препарата «Дезавид», а также ПГМГ-ГХ в отношении микроорганизмов. Бицидная активность препаратов изучалась в дозах, рекомендованных производителями как эффективные для обеззараживания воды.

В таблице 4 приведены данные о сравнительной бицидной эффективности препарата «Дезавид» в концентрациях 0,045 и 0,18 мг/л и ПГМГ-ГХ в отношении индикаторных, условно патогенных и патогенных микроорганизмов после 60 минут контакта. Исходный уровень микробного загрязнения составлял  $10^2$ - $10^3$  КОЕ/100 мл.

**Таблица 4. Сравнительная инактивирующая активность препарата «Дезавид» и ПГМГ-ГХ в отношении индикаторных, условно-патогенных и патогенных микроорганизмов**

Показатель	«Дезавид» по (ПГМГ-ГХ)		ПГМГ-ГХ
	0,045 мг/л	0,18 мг/л	4 мг/л
	% инаktivации		
ОМЧ 37°C, КОЕ/мл	77,88	98,65	100
ГКБ, КОЕ/100мл	98,43	99,88	99,4
ОКБ, КОЕ/100мл	98,92	99,86	99,93
ТКБ, КОЕ/100мл	99,20	99,9	100
E.coli, КОЕ/100мл	99,78	99,83	96,15
Энтерококки, КОЕ/100мл	50,0	91,67	100
Ent.faecalis, КОЕ/100мл	50,0	98	100
Сальмонеллы, КОЕ/1л	89,0	99,98	-
Staph. aureus, КОЕ/1л	-	-	100
Ps.aeruginosa, КОЕ/л	99,22	99,97	100
Колифаги MS-2, БОЕ/100 мл	85,31	98,97	99,2

Примечание: «-» исследования не проводились

Результаты настоящего эксперимента показали, что бинарный препарат «Дезавид» обладал практически одинаковой инактивирующей активностью в отношении изученных микроорганизмов при действии в концентрации (по ПГМГ-ГХ) в 20 раз меньшей по сравнению с самим ПГМГ-ГХ. Таким образом, наблюдалось более чем аддитивное действие компонентов смеси.

Для изучения зависимости комбинированного действия от дозы проведены сравнительные испытания изолированного бицидного действия ПГМГ-ГХ, Катамина АБ и препарата «Дезавид» на St.aureus и E.coli. Исследовались как эффективные, так и более низкие концентрации. В качестве минимальной эффективной принята концентрация, которая вызывала 100% гибель микроорганизмов по прошествии 60 минут контакта (МЭК).

Как видно из таблицы 5, МЭК бинарного препарата «Дезавид» (0,135 мг/л) в 3 раза ниже, чем при изолированном действии ПГМГ-ГХ (0,3 мг/л).

Эффективность Катамина АБ зависела от вида микроорганизма. Так, если концентрация 1 мг/л оказывала 100% эффект на *St. aureus*, то ни одна из изученных концентраций не способствовала полной инактивации *E.coli*, т.е. МЭК не установлена.

Таким образом, смесь ПГМГ-ГХ и Катамина АБ проявила более чем аддитивное действие в отношении микроорганизмов, хотя и менее выраженное в отличие от действия препарата в более высоких концентрациях.

Согласно определению *Кагана Ю.С. (1973)* с которым согласились эксперты *ВОЗ (1981)*, коэффициент аддитивности является количественной мерой комбинированного действия веществ.

Модификация этой формулы, представленная *Кацнельсоном Б.А. и Новиковым С.М. (1986)*, даёт возможность не только качественно оценить характер комбинированного действия, но и определить степень выраженности более или менее аддитивного действия. В связи с этим, по нашему мнению, она является наиболее адекватной.

**Таблица 5. Бицидная активность препарата «Дезавид» и его компонентов в отношении *St.aureus* и *E.coli* (% инактивации)**

Препарат	Доза, мг/л	<i>St. aureus</i>		<i>E.coli</i>	
		30 минут	60 минут	30 минут	60 минут
«Дезавид» (по ПГМГ-ГХ)	0,015	65,63	88,75	0	13,33
	0,045	79,69	98,91	99,96	99,5
	0,135	99,37	100	99,83	100
ПГМГ-ГХ	0,1	98,67	100	99,46	99,92
	0,3	100	100	100	100
	1	100	100	100	100
Катамин АБ	0,3	64,07	78,13	0	24,0
	1	100	100	50,0	62,8
	3	100	100	94,4	97,76

Этот подход использован нами для количественной оценки комбинированного действия ПГМГ-ГХ и Катамина АБ как по микробиологическим, так и по токсикометрическим параметрам. Коэффициент аддитивности рассчитывали по МЭК, ЛД<sub>50</sub>, ПД<sub>хр</sub>, МНД препарата «Дезавид» и его отдельных компонентов, установленных как в собственных экспериментах, так и по данным литературы (таблица 6). Целесообразно сравнить между собой коэффициенты аддитивности полученные в наших исследованиях.

Из таблицы 6 видно, что коэффициент аддитивности компонентов препарата «Дезавид» при действии на микроорганизмы в низких концентрациях составляет 2 и более, в отличие от более выраженной степени потенцирования при применении в высоких дозах – коэффициент аддитивности равен 7. Таким образом, степень потенцирования биоцидной активности ПГМГ-ГХ и Катамина АБ уменьшается со снижением концентрации.

Коэффициент аддитивности, рассчитанный по  $LD_{50}$  для белых крыс, равен 1,6, по пороговым дозам хронического действия – 20, по максимальным недействующим – 16. Сопоставляя эти величины, можно заключить, что величина коэффициента аддитивности зависит как от объекта, на который воздействуют химические вещества, так и от условий воздействия (время, доза).

Оценивая характер комбинированного действия в остром опыте, следует учесть, что разница между величинами  $LD_{50}$  ведущего компонента и смеси не превышает 2 раз. Согласно данным, приведенным в монографии *Г.Н. Красовского (2009)*, ошибка в результатах острого опыта, даже проведенного в одинаковых условиях, может достигать 2-3 раз. В связи с этим, различия в величинах  $LD_{50}$  в 2 раза и рассчитанный на их основе коэффициент аддитивности 1,6 не могут рассматриваться как значимые. Поэтому величина коэффициента, равная 1,6 не может свидетельствовать о наличии более чем аддитивного действия.

Коэффициент аддитивности, рассчитанный по  $PD_{xp}$  и МНД, позволяет заключить, что комбинированное действие ПГМГ-ГХ и Катамина АБ является более чем аддитивным. Это означает, что наблюдается потенцирование токсического действия компонентов препарата при поступлении в организм на уровне ниже их индивидуальных МНД: 0,04 МНД ПГМГ-ГХ и 0,011 МНД Катамина АБ.

Таким образом, характер и степень выраженности комбинированного действия компонентов бинарной смеси «Дезавид» зависит от объекта, дозы и длительности воздействия.

Таблица 6. Количественная оценка характера комбинированного действия компонентов препарата «Дезавид» по микробиологическим и токсикометрическим параметрам

Вещество	Микробиологические параметры						Токсикометрические параметры					
	В отношении <i>St. aureus</i>		В отношении <i>E.coli</i>		При обеззараживании поверхностей		ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	ЛД <sub>50</sub> , вещества в смеси/ Лд50 компонента смеси при индивидуальном действии	ПД, мг/кг	ПД вещества в смеси/ ПД компонента смеси при индивидуальном действии	МНД, мг/кг	МНД вещества в смеси/ МНД компонента смеси при индивидуальном действии
	МЭК, мг/л	МЭК вещества в смеси/МЭК компонента смеси при индивидуальном действии	МЭК, мг/л	МЭК в смеси/МЭК компонента смеси при индивидуальном действии	МЭК, г/л	МЭК в смеси/МЭК компонента смеси при индивидуальном действии						
ПГМГ-ГХ	0,3	-	0,3	-	1	-	630	-	0,5	-	0,1	-
Катамин	1,0	-	>3,0	-	2,5	-	760	-	0,3	-	0,03	-
«Дезавид», в расчете на:												
- ПГМГ-ГХ	0,135	0,45	0,135	0,45	0,15	0,15	338	0,54	0,02	0,04	0,004	0,04
- Катамин АБ	0,02	0,02	0,02	<0,007	0,002	0,001	56	0,07	0,0033	0,011	0,00067	0,022
<b>Коэффициент аддитивности</b>	<b>2</b>		<b>&gt;2</b>		<b>7</b>		<b>1,6</b>		<b>20</b>		<b>16</b>	

## **ПРЕДЛОЖЕНИЯ ПО ОЦЕНКЕ КОМБИНИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ СМЕСЕЙ ПОСТОЯННОГО СОСТАВА**

Представление о том, что на уровне ПДК веществ и ниже наблюдается простая суммация доз, не всегда является справедливым.

Поэтому, смеси постоянного состава, имеющие технологическое предназначение и в которые целенаправленно введены вещества для усиления эффекта, подлежат обязательному исследованию характера комбинированного действия их компонентов.

При изучении характера комбинированного действия смесей постоянного состава недостаточно использовать только данные, полученные в острых опытах. Необходимо изучать характер комбинированного действия на уровне МНД и ниже отдельных компонентов в хронических экспериментах. Формула Фини-Аверьянова в модификации Б.А.Кацнельсона и С.М.Новикова позволяет дать количественную оценку характера комбинированного действия по коэффициенту аддитивности при разных уровнях воздействия смесей химических веществ.

### **ВЫВОДЫ**

1. Препарат «Дезавид», состоящий из ПГМГ-ГХ и Катамина АБ в соотношении 6:1, вызывает изменение органолептических свойств воды (пенообразование) в концентрациях  $\geq 0,5$  мг/л, оказывает тормозящее влияние на процессы естественного самоочищения водных объектов в концентрациях  $\geq 0,03$  мг/л. Его максимальная недеятельная концентрация по санитарно-токсикологическому показателю вредности составляет 0,08 мг/л. ПДК установлена на уровне 0,03 мг/л (по ПГМГ-ГХ), лимитирующий показатель вредности - санитарно-токсикологический, 2 класс опасности.

2. При длительном воздействии на организм животных в дозах 0,2; 0,02; 0,002 мг/кг в рамках зависимости «доза-эффект» препарат «Дезавид» вызывает структурно-функциональные изменения печени и активацию АЛТ в сыворотке крови, что свидетельствует о выраженном гепатотоксическом действии препарата.

3. В исследованиях по уточнению норматива гексаметиленмина в воде, являющегося примесью ПГМГ-ГХ установлено, что пороговая концентрация по органолептическому показателю вредности составляет 10 мг/л, по общесанитарному – 3 мг/л, максимальная недеятельная концентрация по санитарно-токсикологическому показателю вредности – 0,02 мг/л. Научно обоснован ОДУ на уровне 0,02 мг/л, лимитирующий показатель вредности – санитарно-токсикологический, 2 класс опасности. Допустимое содержание гексаметиленмина в препарате «Дезавид» - не более 0,7 мг/л.

4. При действии компонентов препарата «Дезавид» на микроорганизмы в минимальной эффективной концентрации (0,135 мг/л) выявлено незначительное потенцирование (коэффициент аддитивности равен 2), тогда как в более высоких концентрациях (0,15 г/л), потенцирование выражено в значительно большей мере (коэффициент аддитивности равен 7).

5. При действии препарата «Дезавид» на млекопитающих наблюдается обратная зависимость выраженности комбинированного действия по сравнению с микроорганизмами. Различия в величинах ЛД<sub>50</sub> препарата (340 мг/кг) и ПГМГ-ГХ (630 мг/кг) не превышают 2 раз (коэффициент аддитивности равен 1,6), что с учетом допустимой внутрилабораторной ошибки может быть охарактеризовано как отсутствие потенцирования. В низких дозах на уровне и ниже МНД коэффициент аддитивности равен 16 и 20, свидетельствует о высокой степени потенцирования. Представление, что на уровне ПДК веществ и ниже наблюдается простая суммация доз не всегда справедливо.

6. При изучении смесей постоянного состава, в которые целенаправленно введены вещества, усиливающие эффект, необходимо изучать характер комбинированного действия на уровне МНД отдельных компонентов и ниже в хронических экспериментах.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

#### **В изданиях, рекомендованных ВАК:**

1. Сеницына О.О., Мамонов Р.А., Одинцов Е.Е., Беляева Н.Н. Препарат «Дезавид», Комбинированное действие полигексаметиленгуанидина гидрохлорида и алкилбензидиламмоний хлорида. **Токсикологический вестник.** – 2009. - №5. – С. 39-40.

2. Артемова Т. З., Недачин А. Е., Жолдакова З. И., Сеницына О. О., Гипп Е. К., Буторина Н. Н., **Мамонов Р. А.**, Тульская Е. А. Проблема реактивации микроорганизмов в оценке эффективности средств обеззараживания воды// **Гигиена и санитария.** – 2010. - №1. – С.15-18.

**В других изданиях:**

3. **Мамонов Р.А.** Изучение токсичности бинарного препарата в хроническом токсикологическом эксперименте./ Тезисы докладов Второй всероссийской научно-практической конференции молодых учёных и специалистов «Окружающая среда и здоровье», г. Рязань, 29 мая – 1 июня 2007 г. – М., 2007. – С. 53-55.

4. **Мамонов Р.А.**, Беляева Н.Н., Тульская Е.А., Одинцов Е.Е. Изучение комбинированного токсического действия полигексаметиленгуанидина гидрохлорида и четвертичного аммониевого соединения// **Вестник Российской Военно-медицинской академии.** – 2008. - №3. – Приложение 1. Часть II – С. 457.

5. Жолдакова З.И., Сеницына О.О., Тульская Е.А., **Мамонов Р.А.** Гигиенические критерии безопасности средств дезинфекции воды//Материалы всероссийской научно-практической конференции, посвященной 75-летию научно-исследовательского института дезинфектологии Роспотребнадзора, г.Москва, 22-23 мая 2008 г. – М., 2008. – С. 111-112.

6. Недачин А.Е., Жолдакова З.И, Сеницына О.О., Артемова Т.З., Гипп Е.К., Буторина Н.Н., **Мамонов Р.А.** Изучение возможности реактивации бактерий при обеззараживании воды гуанидинсодержащими реагентами с воспроизведением условий очистки (коагуляция, фильтрация)// Материалы пленума научного совета по экологии человека и гигиены окружающей среды РАМН и Минздравсоцразвития РФ «Методологические проблемы изучения, оценки и регламентирования физических факторов в гигиене окружающей среды», г.Москва, 17-18 декабря 2008 г. – М., 2008. – С. 75-177.

7. **Мамонов Р.А.** Комбинированное действие полигексаметиленгуанидина и алкилбензилдиметиламмоний хлорида в отношении микроорганизмов./ Материалы Третьей Всероссийской научно-практической конференции молодых учёных и специалистов «Окружающая среда и здоровье», г. Москва, 28 июня– 1 июля 2009 г. – М., 2009. – С. 46.



## Обозначения и сокращения

АГА- N-ацетил- $\beta$ -D-глюкоминидаза  
АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АСТ – аспартатаминотрансфераза  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ГКБ – глюкозоположительные колиформные бактерии  
ГМИ - гексаметиленмин  
ЛД<sub>50</sub> – среднесмертельная доза вещества  
МНД – максимальная недействующая доза  
МНК – максимальная недействующая концентрация  
МЭК – минимальная эффективная концентрация  
ОДУ – ориентировочный допустимый уровень  
ОКБ – общие колиформные бактерии  
ОМЧ – общее микробное число  
ПГМГ-ГХ– полигексаметиленгуанидина гидрохлорид  
ПД<sub>хр</sub>, (ПК<sub>хр</sub>) – пороговая доза (концентрация) хронического опыта  
ПДК – предельно допустимая концентрация вещества в воде  
ПК<sub>орг</sub> – пороговая концентрация по органолептическому признаку вредности  
ПК<sub>сан</sub> – пороговая концентрация по общесанитарному показателю вредности  
РЭС – ретикулоэндотелиальная система  
ТКБ – термотолерантные колиформные бактерии  
ХЭ – холинэстераза  
ЦНС – центральная нервная система