



УДК 612.79:[615.28:663.51]

ХАРАКТЕРИСТИКА ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БЕЗОПАСНОСТИ СПИРТСОДЕРЖАЩИХ СРЕДСТВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ АНТИСЕПТИКИ КОЖИ

Миклис Н. И., Бурак И. И.

Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

Реферат. Используемые в практическом здравоохранении антисептики должны быть качественными и эффективными. Целью работы было изучение адекватности композиций спирта этилового 72 % с бриллиантовым зеленым 0,05 %, с йодом кристаллическим 0,25 %, с хлоргексидина биглюконатом 0,1 %, а также спирта этилового 72 % для профилактической антисептики кожи по токсикологическим показателям безопасности. Разработанные композиции спирта этилового 72 % с бриллиантовым зеленым 0,05 %, с йодом кристаллическим 0,25 % визуализируют обрабатываемую кожу, с хлоргексидина биглюконатом 0,1 % — вызывают липкость кожи, по показателям острой токсичности, кожно-раздражающего и кожно-резорбтивного действий в лабораторных условиях являются малоопасными веществами, не обладают кожно-раздражающими и кожно-резорбтивными свойствами, соответствует требованиям СанПиН 21-112-99 и не отличаются от спирта этилового 72 %.

Композиции спирта этилового 72 % с бриллиантовым зеленым 0,05 % и с хлоргексидина биглюконатом 0,1 % в клинико-лабораторных исследованиях на волонтерах в «капельном» и «лоскутном» методах не обладают раздражающим и сенсибилизирующим действием и их можно применять для периодического разового применения и многократного и длительного контакта с кожей. Спирт этиловый 72 % с йодом кристаллическим 0,25 %, не обладающий раздражающим действием в «капельном» методе и вызывающий раздражение кожи у 13,3 % волонтеров в «лоскутном» методе можно применять для периодического разового применения и с осторожностью для многократного и длительного контакта с кожей, особенно у чувствительных лиц.

Ключевые слова: спиртосодержащие средства, антисептика, токсикологические показатели, сенсибилизирующая способность.

Введение. Для медицинской профилактики инфекционных заболеваний, в том числе инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в организациях здравоохранения широко используются преимущественно для наружного применения антисептические лекарственные препараты, обладающие противомикробным, противовирусным, противопаразитарным и противогрибковым действием. В этом плане проводится гигиеническая и хирургическая антисептика рук, обработка операционного и инъекционного полей антисептическими средствами, разрешенными к применению для этих целей в соответствии с законодательством Республики Беларусь. Для обработки кожи операционного и инъекционного полей рекомендованы антисептические препараты класса А, обработки рук хирургов и других медицинских работников, участвующих в выполнении оперативных и иных инвазивных вмешательств — класса Б, гигиенической обработки кожных покровов — класса В [1].

В качестве антисептических препаратов широко применяется спирт этиловый (СЭ) 70 %, в частности, СЭ 70 %, производимый ОАО «Бобруйский завод биотехнологий» из СЭ ректифицированного марки «Люкс» 96,3 % [2]. СЭ марки «Люкс» получают в процессе ферментативного брожения смеси зерновых культур, картофеля и других пищевых продуктов. Массовая концентрация альдегидов, сивушного масла, эфиров, свободных кислот в указанном спирте составляет десятитысячные доли процента, метилового спирта — 0,03 %. Спирт «Люкс» не содержит фурфурола, органических примесей и является чистым в пробе с серной кислотой. СЭ 70 % при частом нанесении на влажную кожу может вызывать ее раздражение и сухость, при частичном всасывании через кожу приводит к угнетению ЦНС. В последнее время более эффективной считается обработка кожи СЭ 72 % по объему (65 % по массе) [3].

При антисептической обработке кожи в последнее время предпочтение отдается ком-

позиционным (комбинированным) препаратам, в состав которых входят два и более действующих вещества [4], которые при применении обуславливают синергидный аддитивный или потенцирующий эффект и затрудняют выработку резистентности у микробов.

Для создания композиционных препаратов на основе СЭ используются трехатомные и четырехатомные спирты, красители, галогены, гуанидины и другие действующие вещества [3]. Из группы красителей применяется анилиновый краситель трифенилметанового ряда бриллиантовый зеленый (БЗ), галогенов — йод кристаллический (ИК), гуанидинов — хлоргексидина биглюконат (ХБ). В композиционных препаратах антимикробное действие указанных средств усиливается СЭ. Необходимо подчеркнуть, что БЗ из применяемых для антисептической обработки 0,05–2-процентных растворов частично всасывается через кожу, при хорошей визуализации обрабатываемой кожи не сушит ее, стимулирует регенерационные процессы и показан для обработки чувствительной кожи. При нанесении на кожу 0,1–10-процентных йодных растворов ИК испаряется со специфическим запахом и частично всасывается в организм, в концентрациях до 10 % обладает кожно-раздражающими, выше 10 % — дубящими и прижигающими свойствами. Добавление СЭ снижает раздражающее действие ИК. При длительном применении препаратов йода возможно развитие йодизма с насморком, кожными высыпаниями по типу крапивницы, слюнотечением, слезотечением и другими симптомами. ХБ в 0,05–5-процентных концентрациях является эффективным антисептиком вследствие содержания гуанидина и хлора, при нанесении на кожу не всасывается в системный кровоток, медленно испаряется и вызывает липкость кожи [10]. С учетом указанного нами были получены инновационные композиционные поликомпонентные и полиингредиентные средства, содержащие СЭ 72 % марки «Люкс» с бриллиантовым зеленым 0,05 %, с йодом кристаллическим 0,25 %, с хлоргексидина биглюконатом 0,1 %.

Используемые в практическом здравоохранении антисептики должны быть качественными и эффективными. Качество лекарственного препарата — это совокупность его характеристик, обеспечивающая соответствие целевому назначению для медицинского применения, а эффективность — совокупность характеристик, обеспечивающая достижение профилактического, диагностического или лечебного эффекта либо восстановление, коррек-

цию или изменение физиологических функций организма человека. Одним из основных требований к антисептикам является их безопасность при многократном использовании, под которой понимается отсутствие недопустимого риска, связанного с возможностью причинения вреда здоровью человека при соблюдении требований по медицинскому применению, транспортировке и хранению, однако безопасность разработанных средств окончательно не определена.

Цель работы — изучение адекватности композиций спирта этилового 72 % с бриллиантовым зеленым 0,05 %, с йодом кристаллическим 0,25 %, с хлоргексидина биглюконатом 0,1 %, а также спирта этилового 72 % для профилактической антисептики кожи по токсикологическим показателям безопасности.

Материалы и методы. Работа выполнена в рамках НИР «Разработать и внедрить в Республике Беларусь рациональные методы комплексной терапии наиболее распространенных инфекционных заболеваний» № ГР 20073717, «Разработать эффективные методы диагностики, лечения и профилактики наиболее социально значимых инфекционных заболеваний» № ГР 20130899, «Разработка и совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных болезней человека» № ГР 20191502 на базе кафедры экологической и профилактической медицины и НИЛ УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» (ВГМУ).

Для проведения исследований в соответствии с лабораторными регламентами получали композиционные средства СЭ 72 % с бриллиантовым зеленым 0,05 % (средство 1), с йодом кристаллическим 0,25 % (средство 2), с хлоргексидина биглюконатом 0,1 % (средство 3). В качестве основы композиций испытывали СЭ 72 %, стандартного антисептика — СЭ 70 %. Композиционные средства и спирты характеризовали по химико-аналитическим показателям качества, которые включали органолептические (запах, вкус, цветность, прозрачность), физико-химические (плотность, подлинность, массовая доля действующего вещества) в соответствии с Государственной фармакопеей Республики Беларусь [5]. Так, стандартный СЭ 70 % был подлинным, прозрачным, бесцветным, со специфическим слабым спиртовым запахом без посторонних запахов, плотностью $0,885 \pm 0,0003$ г/см³, содержанием СЭ $70,2 \pm 0,14$ %, спиртовая основа композиций СЭ 72 % — подлинным, прозрачным, бесцветным, со специфическим слабым

спиртовым запахом, без посторонних запахов, плотностью $0,880 \pm 0,0004$ г/см³, содержанием СЭ $72,2 \pm 0,13$ %. Средство 1 было подлинным, прозрачным, темно-бирюзового цвета, со специфическим слабым спиртовым запахом без посторонних запахов, плотностью $0,880 \pm 0,0004$ г/см³, содержанием СЭ $72,2 \pm 0,13$ %, бриллиантового зеленого — $0,5 \pm 0,02$ г/дм³, средство 2 — подлинным, прозрачным, оранжево-коричневого цвета со специфическим слабым спиртовым запахом и слабым запахом йода, плотностью $0,880 \pm 0,0004$ г/см³, содержанием СЭ $72,2 \pm 0,13$ %, йода кристаллического — $2,5 \pm 0,1$ г/дм³, средство 3 — подлинным, прозрачным, бесцветным, со специфическим слабым спиртовым запахом без посторонних запахов, плотностью $0,880 \pm 0,0004$ г/см³, содержанием СЭ $72,2 \pm 0,13$ %, хлоргексидина биглюконата — $1,0 \pm 0,1$ г/дм³.

Токсикологические показатели безопасности: острую токсичность композиций — при однократном нанесении, кожно-раздражающее и кожно-резорбтивное действия — при повторных аппликациях определяли на сухой коже хвостов лабораторных белых крыс, гистологическая структура которых близка к коже человека, кожно-раздражающее и sensibiliziruyushcheye действие — на сухой коже человека в клиничко-лабораторных исследованиях на волонтерах.

Выполнено две серии опытов. В 1-й серии в лабораторных условиях на подопытных белых крысах-самцах массой 250 ± 25 г, содержащихся в стандартных условиях, определяли острую токсичность композиционных средств при нанесении и втирании стеклянной палочкой легкими массирующими движениями в кожу 2/3 хвостов из расчета 2560 мг/кг массы животного, кожно-раздражающее действие — при повторном 10-кратном нанесении на кожу 2/3 хвостов в течение двух недель по 5 дней в неделю из расчета 20 мг/см², кожно-резорбтивное действие — при повторном 20-кратном погружении в течение четырех недель по 5 раз в неделю 2/3 длины хвостов подопытных животных в пробирочном методе. Ежедневная экспозиция составляла 4 ч. Контрольным крысам в той же дозе наносили и втирали воду очищенную, хвосты контрольных животных погружали в пробирки с водой очищенной.

Наблюдение за опытными и контрольными животными при изучении острой токсичности проводили в течение 8 часов ежедневно после нанесения и в последующие 2 недели

ежесуточно утром, кожно-раздражающее действие — через 1, 4 и 16 часов после аппликации в течение 2 недель, кожно-резорбтивное действие — через 4 и 16 часов после каждого эпикутанного воздействия в течение 4 недель, при этом регистрировали общее состояние животных и клинические симптомы интоксикации, а также признаки раздражения кожи хвостов и смертельные эффекты [6]. На время экспозиции по 4 ч крысы находились в специальных индивидуальных домиках с отверстиями для хвостов. Полученные результаты также сравнивали со стандартным СЭ 70 % и основой композиций СЭ 72 %.

Во 2-й серии в клиничко-лабораторном исследовании определяли раздражающее и sensibiliziruyushcheye действие на человека указанных композиций в разведении 1:1 методом первичной и вторичной открытой эпикутанной «капельной» пробы и закрытой эпикутанной «лоскутной» (компрессной) пробы на 15 волонтерах соответственно по методике испытания спиртсодержащей продукции парфюмерно-косметической [7]. Волонтеров, не имеющих противопоказаний по состоянию здоровья, добровольно изъявивших согласие на участие в испытаниях и подписавших информированное согласие на основании разрешения этического комитета ВГМУ информировали о сути и потенциальном риске исследований и включали в исследования.

При постановке первичной «капельной» эпикутанной аппликации средства втирали в кожу внутренней поверхности предплечья волонтеров диаметром 2 см в объеме 0,05 см³ и оставляли до полного высыхания, первичной «лоскутной» — на кожу внутренней поверхности предплечья, предварительно обработанную СЭ 60 %, накладывали марлевый тампон диаметром 2 см с 0,05 см³ средства под окклюзией (покрытие полиэтиленовой накладкой и фиксация к коже полосками лейкопластыря) и через 1, 24 и 48 ч отмечали наличие и интенсивность эритемы. В контроле использовали воду очищенную. Полученные результаты также сравнивали с СЭ 70 % и СЭ 72 %.

Оценку выраженности эритематозной реакции кожи проводили в соответствии со специальной шкалой, а оценку раздражающего действия средства — по индексу раздражающего действия (I_{cut}) в баллах, который рассчитывали как среднее арифметическое разницы выраженности эритематозной реакции кожи на участке первичной аппликации в опыте и контроле 15 волонтеров с учетом величины дове-

рительной границы L при уровне вероятности $p = 0,99$ [7].

При отсутствии субъективных симптомов и объективных признаков раздражающего действия средств после первичной аппликации через 24 ч проводили постановку провокационной (вторичной) эпикутанной аппликации «капельным» и «лоскутным» методами аналогично первичной аппликации, нанося средства на «чистый» участок неповрежденной кожи в 2 см от предыдущей аппликации. В контроле использовали воду очищенную. Сенсибилизирующее действие средств также сравнивали с СЭ 70 % и СЭ 72 %. Провокационную эпикутанную аппликацию снимали через 24 ч, остатки средств с кожи смывали ватным тампоном, смоченным раствором с объемной долей этилового спирта 20 %, и после этого через 1, 24, 48 и 72 ч одновременно на опытных и контрольном кожных участках аппликаций 13 волонтеров визуально регистрировали характер и выраженность объективных кожных симптомов и учитывали выраженность субъективных симптомов сенсибилизирующего действия.

Оценку выраженности объективных кожных и субъективных клинических симптомов сенсибилизирующего действия проводили в соответствии со специальной шкалой, а оценку сенсибилизирующей способности средств — по индексу сенсибилизирующей способности (I_s) в баллах, который рассчитывали как среднее арифметическое разницы выраженности объективных кожных и субъективных клинических симптомов сенсибилизирующего действия на участке провокационной аппликации в опыте и контроле 13 волонтеров с учетом величины доверительной границы L при уровне вероятности $p = 0,99$ [7].

Полученные результаты исследования обрабатывали статистически с помощью пакета прикладных программ Statistica, Excel, достоверность сдвигов учитывали при $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — стандартная ошибка среднего.

Результаты и их обсуждение. В 1-й серии опытов после однократного нанесения на кожу хвостов средств 1–3 из расчета 2560 мг/кг массы животного в течение 8 ч после втирания в кожу, а также в последующие 2 недели наблюдения поведение, внешний вид, наличие аппетита, уровень водопотребления, дефекация, мочеиспускание, степень проявления реакции на внешние раздражители у опытных животных не отличались от контрольных, срыгивание пищи, кровянистые выделения из носа и

глаз, мышечные подергивания, тремор, судороги, парезы, параличи, наркотического и коматозного состояния не отмечалось, частота пульса, окраска ушей, конечностей и глаз не изменялась, все крысы выживали. Эритема, отек, трещины, изъязвления на коже хвостов отсутствовали. Следует отметить, что однократное нанесение на кожу хвостов СЭ 70 % или СЭ 72 % из расчета 2560 мг/кг массы животного также не вызывало признаков отравления и раздражения кожи хвостов, обработанную кожу не визуализировало.

Композиционные средства при повторном 10-кратном нанесении на кожу 2/3 хвостов из расчета 20 мг/см² через 1, 4 и 16 ч после аппликации и смыва остатков антисептиков и в последующие 12 дней эксперимента не вызывали изменения общего состояния животных и клинические признаки интоксикации. Эритема, отек, трещины, изъязвления отсутствовали после нанесения всех средств. Кожно-раздражающее действие у СЭ 70 % и СЭ 72 % также не было выявлено.

При повторном 20-кратном погружении по 5 раз в неделю 2/3 длины хвостов в пробирочном опыте в средства 1–3 у подопытных животных через 4 и 16 ч после аппликации и в последующие 4 недели эксперимента клинические признаки интоксикации отсутствовали. На коже хвостов эритема, отек, трещины, изъязвления отсутствовали. Клинические признаки интоксикации и изменения кожи хвостов у подопытных крыс в пробирочном опыте под влиянием СЭ 70 и 72 % также не отмечены. Вместе с тем через 4 ч после погружения хвостов в композиционные средства и спирты у единичных подопытных крыс отмечалось сонливое состояние в отличие от контрольных животных.

Следует подчеркнуть, что во всех опытах средство 1 окрашивало кожу хвостов в бледно-бирюзовый цвет, средство 2 — в бледно-желтый цвет, средство 3 кожу не окрашивало. В отличие от средства 1 и средства 2 СЭ 70 % и СЭ 72 % кожу не визуализировали.

Результаты исследования острой токсичности в 1-й серии опытов позволяют заключить, что композиции 1–3 после однократной эпикутанной аппликации в дозе 2560 мг/кг массы животного, не вызывающие клинические признаки интоксикации и гибель подопытных крыс, относятся к IV классу — вещества малоопасные с LD_{50} при нанесении на кожу в дозе более 2500 мг/кг в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 «Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Вредные вещества.

Классификация и общие требования безопасности». СЭ 73 % и СЭ 70 % по показателям острой токсичности при нанесении на кожу также относятся к малоопасным веществам.

Доказано, что при изучении кожно-раздражающего действия по выраженности раздражающих свойств (эритема 0 баллов, отек — 0 баллов, среднегрупповой суммарный балл выраженности отека и эритемы 0 баллов) при повторном 10-кратном нанесении на кожу хвостов в течение двух недель из расчета 20 мг/см² через 1, 4 и 16 ч после аппликации и в последующие 12 дней эксперимента изученные композиционные средства относятся к нулевому классу с отсутствием раздражающего действия. Отсутствие местно-раздражающего действия на кожу в режиме применения 10 аппликаций соответствует требованиям СанПиН 21-112-99 «Нормативные показатели безопасности и эффективности дезинфекционных средств» по токсикологическим показателям безопасности антисептиков. СЭ 72 % и СЭ 70 % также относятся к веществам нулевого класса с отсутствием раздражающего действия.

При исследовании кожно-резорбтивного действия по клиническим признакам интоксикации и изменениям кожи хвостов при повторном 20-кратном погружении по 5 раз в неделю 2/3 длины хвостов в пробирочном опыте через 4 и 16 ч после аппликации и в последующие 4 недели эксперимента средства 1, 2, 3 не обладали кожно-резорбтивными свойствами, вместе с тем сонливость у единичных животных указывает на наличие у изученных средств слабого кожно-резорбтивного действия за счет СЭ.

Результаты определения раздражающего действия средств 1–3 «капельным» методом на 15 волонтерах во 2-й серии показали, что на участках аппликаций средств 1–3 через 1, 24 и 48 ч эритема отсутствовала (0 баллов). У всех волонтеров на опытном участке кожи в период «капельной» аппликационной экспозиции субъективных симптомов раздражающего действия даже слабой переносимой интенсивности не отмечалось и необходимости снимать аппликацию и повторять ее на другом участке кожи не было. У композиционного средства 1 выраженность эритематозной реакции не отличалась в опыте и контроле, разница между ними в баллах у всех волонтеров была равна нулю и индекс раздражающего действия также равнялся нулю ($I_{cut1} = 0$). У средств 2, 3 разница между выраженностью эритематозной реакции в опыте и контроле у всех волонтеров

была равна нулю и индексы раздражающего действия равнялись нулю ($I_{cut2} = 0$; $I_{cut3} = 0$). Доверительная граница L равнялась нулю, и сумма индексов раздражающего действия с величиной доверительной границы у всех средств и спиртов также равнялась нулю ($I_{cut1} + L = 0$; $I_{cut2} + L = 0$; $I_{cut3} + L = 0$).

При изучении раздражающего действия композиционных средств и спиртов «лоскутным» методом на 15 волонтерах установлено, что на участках аппликаций средств 1, 3 через 1, 24 и 48 ч эритема отсутствовала (0 баллов). Выраженность эритематозной реакции у волонтеров не отличалась в опыте и контроле, разница между ними в баллах у всех волонтеров была равна нулю и индексы раздражающего действия равнялись нулю баллов ($I_{cut1} = 0$; $I_{cut3} = 0$). Доверительная граница L равнялась нулю, и сумма индексов раздражающего действия с величиной доверительной границы у средств 1, 3 составила 0 баллов ($I_{cut1} = 0$; $I_{cut3} = 0$).

На опытном участке кожи в период «лоскутной» аппликационной экспозиции средства 2 у двух волонтеров (13,3 %) появились субъективные симптомы слабого раздражающего действия, слабая эритема (1 балл). Поэтому аппликацию немедленно сняли и повторили на другом участке кожи. Субъективные симптомы раздражения и слабая эритема (1 балл) у этих волонтеров появились и при повторной первичной аппликации и их исключили из дальнейших исследований вследствие повышенной чувствительности к данному средству. Индекс раздражающего действия в данном случае равнялся 0,133 балла ($I_{cut2} = 0,133$). Доверительная граница L равнялась 0,426, и сумма индекса раздражающего действия с величиной доверительной границы у средства 2 составила 0,559 баллов ($I_{cut2} + L = 0,559$).

СЭ 70 % и СЭ 72 % также не вызывали объективных кожных и субъективных клинических симптомов в «капельном» и «лоскутном» методах у всех волонтеров, индекс раздражающего действия у них равнялся нулю ($I_{cut70} = 0$; $I_{cut72} = 0$), и сумма индексов раздражающего действия с величиной доверительной границы составила 0 баллов ($I_{cut70} + L = 0$; $I_{cut72} + L = 0$).

Результаты исследования сенсibilизирующей способности композиционного средства 1 «капельным» методом на 13 волонтерах показали, что на участках повторных аппликаций через 1, 24 и 48 ч у волонтеров субъективные (зуд, жжение, болезненность) и объективные (эритема, отек, высыпания, некроз) сим-

птомы отсутствовали, их выраженность не отличалась в опыте и контроле, разница между ними в баллах у всех волонтеров была равна нулю и индекс сенсibilизирующей способности также равнялся нулю ($I_{s1} = 0$). У средств 2, 3 разница между выраженностью объективных кожных и субъективных клинических симптомов в опыте и контроле у всех волонтеров также была равна нулю и индексы сенсibilизирующей способности равнялись нулю ($I_{s2} = 0$; $I_{s3} = 0$). Доверительная граница L равнялась нулю, и сумма индексов сенсibilизирующего действия с величиной доверительной границы составила 0 баллов ($I_{s2} + L = 0$; $I_{s3} + L = 0$).

При определении сенсibilизирующей способности композиционных средств и спиртов «лоскутным» методом на волонтерах выявлено, что на участках повторных аппликаций средств 1, 2, 3 через 1, 24, 48 и 72 ч у волонтеров субъективные (зуд, жжение, болезненность) и объективные (эритема, отек, высыпания, некроз) симптомы отсутствовали, их выраженность не отличалась в опыте и контроле, разница между ними в баллах у всех волонтеров была равна нулю и индексы сенсibilизирующей способности также равнялись нулю ($I_{s1} = 0$; $I_{s2} = 0$; $I_{s3} = 0$). Доверительная граница L равнялась нулю, и сумма индексов сенсibilизирующего действия с величиной доверительной границы составила 0 баллов ($I_{s1} + L = 0$; $I_{s2} + L = 0$; $I_{s3} + L = 0$).

СЭ 70 % и СЭ 72 % также не вызывали объективных кожных и субъективных клинических симптомов в «капельном» и «лоскутном» методах у всех волонтеров, индекс сенсibilизирующей способности у них равнялся нулю ($I_{s70} = 0$; $I_{s72} = 0$), и сумма индексов сенсibilизирующего действия с величиной доверительной границы составила 0 баллов ($I_{s70} + L = 0$; $I_{s72} + L = 0$).

Следует отметить, что в «капельном» и «лоскутном» методах при первичных и провокационных кожных аппликациях средство 1 окрашивало кожу волонтеров в бледно-бирюзовый цвет, средство 2 — в бледно-желтый цвет, средство 3 придавало коже липкость в отличие от СЭ 70 % и СЭ 72 %, которые не визуализировали обрабатываемую кожу.

Результаты исследования 2-й серии опытов позволяют заключить, что композиционные средства и спирты не вызывают видимых изменений кожи и субъективных симптомов при первичном эпикутанном нанесении в «капельном» методе на волонтерах, что указывает на отсутствие у них раздражающего действия при однократном контакте с кожей ($I_{cut} = 0$ бал-

лов), поскольку значение индексов раздражающего действия у всех средств равнялось нулю, а сумма соответствующих индексов с величиной доверительной границы составила 0 баллов ($I_{cut} + L = 0$). В связи с указанным все изученные композиции и спирты можно использовать для периодического разового применения.

При первичном эпикутанном нанесении в «лоскутном» методе на волонтерах средства 1, 3 и спирты не вызывают видимые изменения кожи и субъективные симптомы, что указывает на отсутствие у них раздражающего действия при многократном контакте с кожей ($I_{cut} = 0$ баллов), поскольку значение индексов раздражающего действия равнялось нулю, а сумма соответствующих индексов с величиной доверительной границы составила 0 баллов ($I_{cut} + L = 0$). В связи с указанным средства 1, 3, СЭ 72 %, СЭ 70 % можно использовать для многократного и длительного контакта с кожей.

При первичном эпикутанном нанесении в «лоскутном» методе на волонтерах средства 2 у 13,3 % волонтеров отмечалось раздражающее действие при контакте с кожей с индексом раздражающего действия 0,133 балла ($I_{cut2} = 0,133$), а сумма соответствующего индекса с величиной доверительной границы составила 0,559 баллов ($I_{cut2} + L = 0,559$). Поскольку индекс раздражающего действия оказался меньше 1 балла и сумма соответствующего индекса с величиной доверительной границы также меньше 1 балла, средство 2 необходимо использовать для многократного и длительного контакта с кожей с осторожностью, особенно у лиц с повышенной чувствительностью к компонентам средства — йоду кристаллическому.

Композиционные средства 1, 3, СЭ 72 %, СЭ 70 % не вызывали видимые изменения кожи и субъективные симптомы при повторном эпикутанном нанесении в «капельном» и «лоскутном» методах на волонтерах, что указывает на отсутствие у них сенсibilизирующей способности при разовом и многократном контакте с кожей, поскольку значение индексов у всех средств равнялось нулю баллов ($I_s = 0$), и сумма соответствующих индексов с величиной доверительной границы составила 0 баллов ($I_s + L = 0$). В связи с изложенным их можно использовать для периодического разового применения и многократного и длительного контакта с кожей без вероятности побочных аллергических реакций и шока. Средство 2, вызывающее раздражение кожи у 13,3 % волонтеров при первичной аппликации, для много-

кратного и длительного контакта с кожей следует применять с осторожностью.

Следует отметить, что окрашивающие кожу средства 1 и 2 целесообразно использовать для обработки кожи операционного поля, а не визуализирующие обрабатываемую кожу средство 3, СЭ 72 % и СЭ 70 % — для обработки кожи инъекционного поля, гигиенической и хирургической антисептики рук медицинских работников.

Заключение. На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Спирт этиловый 72 % не отличается от спирта этилового 70 % по токсикологическим показателям безопасности (острая токсичность, кожно-раздражающее действие, кожно-резорбтивное действие) в лабораторных условиях на белых крысах-самцах, относится к IV классу — вещества малоопасные с ЛД₅₀ при нанесении на кожу в дозе более 2500 мг/кг, по выраженности раздражающих свойств при повторном 10-кратном нанесении на кожу хвостов — к нулевому классу с отсутствием раздражающего действия, по выраженности кожно-резорбтивного действия при повторном 20-кратном погружении хвостов — к веществам, не обладающим кожно-резорбтивными свойствами в плане интоксикации и изменения кожи хвостов, соответствует требованиям Сан-ПиН 21-112-99 по токсикологическим показателям безопасности антисептиков. Он также не обладает раздражающим действием и сенсибилизирующей способностью в клинико-лабораторных исследованиях на волонтерах, является безопасным и может быть использован вместо спирта этилового 70 % для периодического разового применения и многократного и длительного контакта с кожей.

2. Разработанные композиции спирта этилового 72 % с бриллиантовым зеленым 0,05 %, с йодом кристаллическим 0,25 % визуализируют обрабатываемую кожу, с хлоргексидина биглюконатом 0,1 % — вызывают липкость кожи, по показателям острой токсичности, кожно-раздражающего и кожно-резорбтивного действия в лабораторных условиях являются ма-

лоопасными веществами, не обладают кожно-раздражающими и кожно-резорбтивными свойствами, соответствует требованиям Сан-ПиН 21-112-99 и не отличаются от спирта этилового 72 %.

Композиции спирта этилового 72 % с бриллиантовым зеленым 0,05 %, с хлоргексидина биглюконатом 0,1 % в клинико-лабораторных исследованиях на волонтерах в «капельном» и «лоскутном» методах не обладают раздражающим действием и их можно применять для периодического разового применения и многократного и длительного контакта с кожей. Спирт этиловый 72 % с йодом кристаллическим 0,25 %, не обладающий раздражающим действием в «капельном» методе и вызывающий раздражение кожи у 13,3 % волонтеров в «лоскутном» методе можно применять для периодического разового применения и с осторожностью для многократного и длительного контакта с кожей, особенно у чувствительных лиц.

3. Композиции спирта этилового 72 % с бриллиантовым зеленым 0,05 %, с хлоргексидина биглюконатом 0,1 % в клинико-лабораторных исследованиях на волонтерах не обладают сенсибилизирующими свойствами в «капельном» и «лоскутном» методах и их можно использовать для однократной и многократной обработки кожи без вероятности возникновения побочных аллергических реакций.

4. Спирт этиловый 72 % с бриллиантовым зеленым 0,05 % как средство, визуализирующее кожу, можно рекомендовать для периодической разовой антисептики операционного поля, спирт этиловый 72 % с хлоргексидина биглюконатом 0,1 %, а также спирт этиловый 72 % — для многократной обработки инъекционного поля, гигиенической и хирургической антисептики рук медицинского персонала. Спирт этиловый 72 % с йодом кристаллическим 0,25 % можно применять для разовой обработки операционного поля и с осторожностью для многократной обработки инъекционного поля, гигиенической и хирургической антисептики рук медицинского персонала, особенно у чувствительных лиц.

Список цитированных источников

1. Методы лабораторных исследований и испытаний медико-профилактических дезинфекционных средств для оценки их эффективности и безопасности: Руководство. — М. : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010. — 615 с.

2. Инструкция по применению лекарственного средства «Этанол, раствор для наружного применения, 70 % во флаконах 100 мл, в бутылках 500 мл, 1000 мл»: утв. М-вом здравоохран. Респ. Беларусь 8 июля 2009 г. / И. И. Бурак [и др.] // УО «Витебский государственный медицинский университет», ОАО «Бобруйский завод биотехнологий». — Минск, 2009. — 10 с.

3. Шестопапов, Н. В. Антимикробная активность и минимальные эффективные концентрации химических соединений, входящих в состав дезинфекционных средств / Н. В. Шестопапов, Л. С. Фёдорова, А. Ю. Скопин // Гигиена и санитария. — 2019. — № 98 (10). — С. 1031–1036.

4. Федеральные клинические рекомендации по выбору химических средств дезинфекции и стерилизации для использования в медицинских организациях / Н. В. Шестопапов [и др.]. — М., 2015. — 67 с.

5. Государственная фармакопея Республики Беларусь: разработана на основе Европ. Фармакопеи : в 2 т. / под общ. ред. А. А. Шерякова. — Молодечно : Победа, 2012. — Т. 1: Общие методы контроля качества лекарственных средств. — 1220 с.

6. Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ : инстр. 1.1.11-12-35-2004, утв. пост. Гл. гос. сан. врача Респ. Беларусь 14.12.2004, № 131. — Минск, 2004. — 41 с.

7. Продукция парфюмерно-косметическая. Методы определения и оценки клинико-лабораторных показателей безопасности : ГОСТ 33483-2015. — Введ. 01.09.2016. — Минск: Белорус. гос. нн-т стандартизации и сертификации, 2016. — 16 с.

Characteristics of toxicological safety indicators of alcohol-containing medicines for preventive skin antiseptics

Miklis N. I., Burak I. I.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Antiseptics used in practical health care must be of high quality and effective. The purpose of this work was to study the adequacy of the compositions of ethyl alcohol 72 % with brilliant green 0.05 %, with crystalline iodine 0.25 %, with chlorhexidine bigluconate 0.1 %, as well as ethyl alcohol 72 % for preventive skin antiseptics in terms of toxicological safety indicators. The developed compositions of ethyl alcohol 72 % with brilliant green 0.05 %, with crystalline iodine 0.25 % visualize the treated skin, with chlorhexidine bigluconate 0.1 % — cause stickiness of the skin, in terms of acute toxicity, skin-irritating and skin-resorptive effect in laboratory conditions, they are low-hazard substances, do not have skin-irritating and skin-resorptive properties, meet the requirements of Sanitary rules 21-112-99 and do not differ from ethyl alcohol 72 %.

Compositions of ethyl alcohol (72 %) with brilliant green (0.05 %) and chlorhexidine bigluconate 0.1 % in clinical and laboratory studies on volunteers do not have an irritating and sensitizing effect and can be used for periodic single usage and multiple and prolonged skin contact. Ethyl alcohol (72 %) with crystalline iodine (0.25 %), which does not have an irritating effect in the “drip” method and causes skin irritation in 13.3 % of volunteers in the “patchwork” method can be used for periodic single usage and with caution for repeated and prolonged contact with the skin, especially in sensitive persons.

Keywords: alcohol-containing agents, antiseptics, toxicological indicators, sensitizing ability.

Поступила 01.06.2022