

Читать  
онлайн  
Read  
online

Лебедь-Шарлевич Я.И., Мамонов Р.А.

## Проблемы безопасности использования дезинфицирующих средств на основе полигексаметиленгуанидина (обзор литературы)

ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью»  
Федерального медико-биологического агентства, 119121, Москва, Россия

В статье приводятся данные анализа отечественной и зарубежной литературы, посвящённой токсичности и опасности полигексаметиленгуанидина (ПГМГ) и препаратов на его основе, которые уже несколько десятилетий широко применяются в качестве дезинфицирующих средств. Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 способствовала резкому росту использования средств дезинфекции, в том числе на основе полигексаметиленгуанидина, что обуславливает актуальность изучения безопасности дезинфицирующих средств. Представленные материалы свидетельствуют об эффективности ПГМГ и его соединений в отношении широкого спектра бактерий, вирусов и грибов. В статье рассматривается механизм бактерицидного действия гуанидиновых полимеров, основанный на разрушении клеточной стенки бактерии за счёт электростатического воздействия положительно заряженных молекул вещества на анионные группы на клеточной стенке. Показаны способы применения дезинфицирующих средств на основе ПГМГ для санитарной обработки различных поверхностей и сред.

Отражены результаты токсикологических исследований, согласно которым соединения полигексаметиленгуанидина обладают низкой токсичностью при пероральном поступлении в организм, но представляют большую опасность для дыхательной системы. При хроническом воздействии они вызывают лёгочный фиброз — серьёзное заболевание лёгких, развитие которого связано с необратимым разрушением архитектоники лёгкого, лёгочной недостаточностью и нарушением газообмена, обусловленным избыточным накоплением белков во внеклеточном матриксе. Применение препаратов на основе полигексаметиленгуанидина не рекомендуется для аэрозольной дезинфекции воздушной среды помещений в присутствии людей.

**Ключевые слова:** полигексаметиленгуанидин; дезинфицирующее средство; токсичность; ингаляционное воздействие; фиброз лёгких; вред для здоровья; обзор

**Для цитирования:** Лебедь-Шарлевич Я.И., Мамонов Р.А. Проблемы безопасности использования дезинфицирующих средств на основе полигексаметиленгуанидина (обзор литературы). *Гигиена и санитария*. 2023; 102(9): 981-986. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-9-981-986> <https://elibrary.ru/qdkbfa>

**Для корреспонденции:** Лебедь-Шарлевич Яна Ивановна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, 119121, Москва. E-mail: YaSharlevich@cspmrz.ru

**Участие авторов:** Лебедь-Шарлевич Я.И. — сбор материала и обработка данных, написание текста; Мамонов Р.А. — редактирование. Все соавторы — концепция и дизайн исследования, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

**Финансирование.** Исследование не имело финансовой поддержки.

Поступила: 19.05.2023 / Принята к печати: 26.09.2023 / Опубликована: 30.10.2023

Yana I. Lebed-Sharlevich, Roman A. Mamonov

## Safety issues in the use of disinfectants based on polyhexamethyleneguanidine (literature review)

Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, 119121, Russian Federation

The article presents data of the analysis of scientific literature on the toxicity and danger of polyhexamethylene guanidine (PHMG) and based on it disinfectants, which have been widely used for several decades. The COVID-19 pandemic has contributed to a sharp increase in the use of disinfectants, making it important to study the safety of these substances. The presented materials confirm the effectiveness of PHMG and its compounds against a wide range of bacteria, viruses and fungi. The article discusses the mechanism of the bactericidal action of guanidine polymers, based on the destruction of the bacterial cell wall due to the electrostatic effect of positively charged substance molecules on anionic groups on the cellular wall. Methods for using disinfectants based on PHMG for sanitizing various surfaces and media are shown.

The results of toxicological studies show that polyhexamethyleneguanidine compounds have low toxicity when taken orally, but pose a great danger to the respiratory system. With chronic exposure, they cause pulmonary fibrosis, a serious lung disease, associated with irreversible destruction of the lung architectonics, pulmonary insufficiency and impaired gas exchange due to excessive accumulation of proteins in the extracellular matrix. The use of disinfectants based on polyhexamethylene guanidine is not recommended for aerosol disinfection of indoor air in the presence of people. The presented data also indicate the need for additional toxicological studies to establish threshold doses of PHMG under inhalation exposure.

**Keywords:** polyhexamethylene guanidine; disinfectant; toxicity; inhalation exposure; pulmonary fibrosis; health hazard; review

**For citation:** Lebed-Sharlevich Ya.I., Mamonov R.A. Safety issues in the use of disinfectants based on polyhexamethyleneguanidine (literature review). *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2023; 102(9): 981-986. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-9-981-986> <https://elibrary.ru/qdkbfa> (In Russ.)

**For correspondence:** Yana I. Lebed-Sharlevich, MD, PhD, Senior Researcher of the Centre for Strategic Planning of FMBA of Russia, Moscow, 119121, Russian Federation. E-mail: YaSharlevich@cspmrz.ru

**Information about the authors:**

Lebed-Sharlevich Ya.I., <https://orcid.org/0000-0002-4249-1093>

Mamonov R.A., <https://orcid.org/0000-0002-6540-6015>

**Contribution:** Lebed-Sharlevich Ya.I. — collection and processing of material, writing a text; Mamonov R.A. — editing. All authors are responsible for the concept and design of the study, integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgement.** The study had no sponsorship.

Received: May 19, 2023 / Accepted: September 26, 2023 / Published: October 30, 2023

В начале 2020 г. весь мир столкнулся с чрезвычайно серьёзной проблемой общественного здравоохранения, вызванной распространением новой коронавирусной инфекции COVID-19. Для предотвращения распространения инфекционных заболеваний важную роль играют дезинфекционные мероприятия, особенно на первых этапах пандемии, когда ещё не разработаны средства специфической профилактики. Они входят в систему неспецифической профилактики инфекционных заболеваний и играют важную роль в обеспечении безопасности медицинской деятельности [1].

Согласно санитарно-эпидемиологическим правилам СП 3.1.3597–20 «Профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», с целью профилактики коронавирусной инфекции необходимо проведение профилактической и очаговой дезинфекции. Обеззараживанию при COVID-19 подлежат все объекты, являющиеся факторами передачи инфекции. Для дезинфекции могут быть использованы средства из различных химических групп, разрешённые для применения при вирусных инфекциях. Одними из возможных применяемых средств дезинфекции являются полимерные производные гуанидина.

Гуанидиновые соединения широко распространены в природе и находят применение в качестве физиологически активных веществ: лекарств и антисептиков. Гуанидиновая группировка служит активным центром многих лекарственных веществ (сульгин, исмелин, фарингосепт) и антибиотиков (стрептомицин, бластицидин, миладельцин) [2]. Бактерицидный эффект производных гуанидина успешно используется для создания антимикробных тканей и перевязочных средств. Также известно о ранозаживляющем эффекте данных соединений [3, 4].

Помимо медицинского применения полимеры на основе гуанидина также используются в производстве целлюлозы, бумаги, текстиля, упаковки для пищевых продуктов и изделий медицинского назначения [5]. Наряду с бактерицидными свойствами у гуанидиновых соединений обнаружены альгицидные и флокулирующие свойства, в связи с чем они рекомендованы для борьбы с биообрастанием систем водяного охлаждения, дамб, плотин, плавательных бассейнов и различных строительных конструкций, а также для очистки и дезинфекции воды [6–8].

Благодаря наличию трёх аминогрупп, симметричной структуре катиона с зарядом, равномерно распределённым между тремя атомами азота, соединения гуанидина являются весьма реакционноспособными. Они легко вступают в реакции алкилирования, ацилирования, конденсируются с металлами и различными органическими соединениями (формальдегидом, эфирами, кетонами, аминами, эпихлоргидринами, полиакриловой кислотой) [9]. Возможность включать гуанидиновую группировку в полимерную цепь позволяет синтезировать биоцидные полимеры, которые являются более эффективными по сравнению с низкомолекулярными биоцидами.

Широкое распространение получили дезинфицирующие средства на основе полигексаметиленгуанидина (ПГМГ) в основном в форме его солей полигексаметиленгуанидин фосфата (ПГМГ-Ф) или полигексаметиленгуанидин гидрохлорида (ПГМГ-ГХ). Полигексаметиленгуанидин гидрохлорид впервые был синтезирован в 1943 г. американскими химиками Болтоном и Коффманом. В конце 1960х годов его синтезировали и в Институте нефтехимического синтеза АН СССР путём поликонденсации гексаметилендиамина (ГМДА) с гуанидингидрохлоридом (ГГХ) [10]. Один мономер ПГМГ-ГХ содержит шестиуглеродную алкильную цепь и гидрохлоридную гуанидиновую или бигуанидиновую группу. Средние молекулярные массы составляют от 800

до 3500 в зависимости от продолжительности реакции [5]. ПГМГ-ГХ хорошо растворим в воде, не имеет запаха и цвета.

Дезинфицирующие средства на основе полигексаметиленгуанидина представляют большой интерес благодаря высокой бактерицидной, вирулицидной, спороцидной, фунгицидной и альгицидной активности. Они эффективны в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий (включая микобактерии туберкулёза, бактерии группы кишечной палочки, стафилококки, стрептококки, синегнойную палочку, сальмонеллы, листерии), вирусов (включая вирусы энтеральных и парентеральных гепатитов, ВИЧ, полиомиелита, аденовирусы, вирусы гриппа, герпеса и др.), дрожжевых, плесневых грибов и дерматофитов [11–16]. Даже при низких концентрациях средства на основе ПГМГ обладают быстрым и продолжительным действием [17, 18].

Бактерицидное действие гуанидиновых полимеров основано на разрушении клеточной стенки бактерии за счёт электростатического воздействия положительно заряженных молекул вещества на анионные группы на клеточной стенке. Проникнув сквозь клеточную мембрану внутрь клетки, ПГМГ блокирует действие ферментов, препятствует репликации нуклеиновых кислот, угнетает дыхательную систему клетки, дестабилизирует осмотическое равновесие и разрушает цитоплазматическую мембрану, вызывая утечку внутриклеточных компонентов [19, 20].

Как правило, дезинфицирующие средства на основе полигуанидинов применяются в виде водных растворов для санитарной обработки различных поверхностей. Показана эффективность их использования для дезинфекции поверхностей, а также вентиляционных устройств и кондиционеров в медицинских организациях, на коммунальных объектах, автомобильном и железнодорожном транспорте, предприятиях пищевой промышленности, в животноводческих и птицеводческих хозяйствах [16, 21]. Особенностью данных средств является способность к образованию плёнки на обработанной поверхности, чем обусловлено длительное остаточное антимикробное действие. Установлено, что плёнка ПГМГ-ГХ может сохраняться на различных поверхностях до 6 мес [22].

Кроме дезинфекции поверхностей, ПГМГ-ГХ может использоваться для дезинфекции воздуха в помещениях при отсутствии людей и животных. Показано, что рецептуры на основе ПГМГ-ГХ эффективны для профилактической аэрозольной дезинфекции воздушной среды животноводческих помещений. После распыления дезинфицирующего средства с помощью аэрозольного генератора значительно снижалось содержание условно патогенных и патогенных бактерий и грибов в воздухе: через 30 мин после обработки – на 38–50%, через 60 мин – на 65–74%, через 120 мин – на 97–98% [23]. Также на основе ПГМГ-ГХ разработаны аэрозоли для дезинфекции воздуха в бытовых условиях [24].

Для борьбы с коронавирусной инфекцией, согласно Инструкции Роспотребнадзора от 23.01.2020 г. № 02/770-2020-32 «По проведению дезинфекционных мероприятий для профилактики заболеваний, вызываемых коронавирусами»<sup>2</sup>, рекомендовано применять дезинфицирующие средства на основе ПГМГ для обработки поверхностей, при этом концентрация действующего вещества в рабочем растворе должна составлять не менее 0,2% [25]. Известно об использовании дезинфицирующего средства на основе нанополимеров ПГМГ для дезинфекции общественного транспорта в Праге [26]. Кроме того, было предложено применять полимер полигексаметиленгуанидина как добавку при создании медицинских масок, используемых в качестве средств индивидуальной защиты [27].

Токсикологические свойства полигексаметиленгуанидин гидрохлорида и препаратов на его основе [28] достаточно

<sup>1</sup> Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 22.05.2020 г. № 15 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.3597–20 «Профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». URL: <https://www.rosпотребнадзор.ru/files/news/0001202005270006.pdf>

<sup>2</sup> Инструкция Роспотребнадзора от 23 января 2020 г. № 02/770-2020-32 «По проведению дезинфекционных мероприятий для профилактики заболеваний, вызываемых коронавирусами». URL: [https://www.rosпотребнадзор.ru/region/korono\\_virus/files/spec/istrukcii%20po%20provedeniyu.pdf](https://www.rosпотребнадзор.ru/region/korono_virus/files/spec/istrukcii%20po%20provedeniyu.pdf)

широко изучены. Согласно СанПиН 1.2.3685–21<sup>3</sup>, предельно допустимая концентрация ПГМГ-ГХ в воде установлена на уровне 0,1 мг/л (3-й класс опасности, общесанитарный показатель вредности). ПДК в воздухе рабочей зоны составляет 2 мг/м<sup>3</sup> (3-й класс опасности). ОБУВ в воздухе городских и сельских поселений установлен на уровне 0,03 мг/м<sup>3</sup>.

Токсикологические исследования полигексаметиленгуанидин гидрохлорида показывают, что данное вещество по параметру острой токсичности при энтеральном введении в соответствии с ГОСТ 12.1.007–76 «Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности»<sup>4</sup> относится к 3-му классу опасности – вещества умеренно опасные. В различных экспериментах LD50 ПГМГ-ГХ для крыс установлена на уровне 500–900 мг/кг массы тела. Клинические признаки интоксикации проявляются в течение первых минут после введения препарата и включают в себя угнетение двигательной активности, нарушение координации движений, учащение дыхания, возбуждение, судороги, выраженные признаки цианоза. Перед смертью – дыхательная недостаточность, адинамия, отсутствие реакции на тактильные раздражители. При вскрытии животных отмечается отёк лёгких и печени, застойные явления в органах брюшной полости, цианоз слизистых и кожи [29–32].

Так как полигексаметиленгуанидин гидрохлорид является полимером, несомненный интерес представляет изучение зависимости степени токсичности от химического строения и молекулярной массы вещества. В остром эксперименте с пятью образцами ПГМГ с молекулярными массами от 1 до 100 тыс. было установлено, что с увеличением молекулярной массы токсичность препарата снижается (см. таблицу) [33].

Кроме того, выявлено, что гидрогель ПГМГ-ГХ, полученный путём добавления к полимеру 10% раствора формальдегида, при однократном добавлении в корм белым мышам в дозах 1000; 3000; 5000 и 8000 мг/кг массы тела не вызывал гибели животных в течение 14 сут и патологических изменений внутренних органов [34].

Результаты подострых и хронических опытов показывают, что вещество оказывает влияние на биохимические показатели крови (повышение активности трансаминаз, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы), функциональное и морфологическое состояние печени и почек. Одновременно наблюдается выраженное отставание прироста массы тела с повышением величины коэффициентов массы печени, почек, селезёнки, надпочечников и семенников. Кроме того, возможно гонадотоксическое, мутагенное и эмбриотоксическое действие. В частности, обнаружено снижение общего количества и времени подвижности сперматозоидов, увеличение общей эмбриональной смертности за счёт доимплантационной гибели, снижение индекса оплодотворения и плодотворности коэффициента [30, 33].

В подостром эксперименте на белых крысах-самцах пороговая доза для образца ПГМГ с молекулярной массой 1 тыс. составила 5 мг/кг массы тела, в хроническом эксперименте недействующей оказалась доза 0,1 мг/кг массы тела [33]. В другом эксперименте испытывали малые дозы ПГМГ-ГХ – 0,006; 0,012 и 0,036 мг/кг массы тела. Они не вызывали смертность крыс в течение 90 дней экспозиции. Также не были отмечены видимые клинические признаки токсичности и отклонения в гематологических и биохимических параметрах. Тем не менее микроскопические исследования показали умеренный гепатоцеллюлярный некроз у 10% животных при всех введённых дозах, повреждение канальцев почек у 20% животных (0,012 и 0,036 мг/кг массы тела) и умеренный миокардит у 10% животных (0,006 мг/кг массы тела) [31].

<sup>3</sup> СанПиН 1.2.3685–21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания». URL: <https://docs.cntd.ru/document/573500115>

<sup>4</sup> ГОСТ 12.1.007–76. Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности.

### Оценка острой токсичности полигексаметиленгуанидина гидрохлорида (LD<sub>50</sub>, мг/кг массы тела) [33]

Estimation of acute toxicity of polyhexamethyleneguanidine hydrochloride (PHMG) (LD<sub>50</sub>, mg/kg) [33]

Вещество Substance	Молекулярная масса, тыс. Molecular weight, thousand	Вид животных Animal species	
		белые мыши white mice	белые крысы white rats
Солянокислый ПГМГ PHMG hydrochloride	1	450	630
	10	600	830
	100	–	760
ПГМГ основание PHMG base	1	340	740
	10	890	840

Примечание. Прочерк – исследования не проводились.

Note: Dash – studies have not been conducted.

Наибольшая опасность средств на основе ПГМГ связана с ингаляционным воздействием. В 2011 г. в Южной Корее были зафиксированы многочисленные случаи идиопатического лёгочного фиброза – заболевания лёгких, характеризующегося необратимым разрушением архитектоники лёгкого, лёгочной недостаточностью и нарушением газообмена, обусловленным избыточным накоплением белков во внеклеточном матриксе лёгкого. Вероятной причиной заболевания были дезинфицирующие средства, применяемые в бытовых увлажнителях воздуха. Дезинфицирующие средства добавляются в воду увлажнителей для предотвращения развития микроорганизмов. Впервые они поступили в продажу в 1994 г., к 2011 г. на рынке было около 20 вариантов этих реагентов. Основными компонентами дезинфицирующих средств для увлажнителей воздуха были полигексаметиленгуанидин фосфат, полиоксикалиленгуанидин гидрохлорид и метилхлоризотиазолинон [35]. Заболевания лёгких связывают с ПГМГ-Ф. Концентрация ПГМГ-Ф в наиболее популярных и часто используемых дезинфицирующих средствах для увлажнителей воздуха варьировала от 0,016 до 3,72% (в среднем 0,31%). Средняя молярная масса полимера составила  $537,3 \pm 32,7$  г/моль [36].

По подсчётам, около 8 млн человек применяли данные химические средства за 17 лет их присутствия на рынке [37]. Сообщается, что большинство пациентов использовали увлажнители воздуха в среднем по 8 ч 4,8 раза в неделю в течение как минимум 4 мес [38]. При этом, по разным расчётным данным, концентрация ПГМГ-Ф в воздухе помещений могла составлять от 0,056 до 0,945 мг/м<sup>3</sup> [39, 40]. Согласно данным корейского Министерства окружающей среды (Korea's Ministry of Environment), в результате использования данных дезинфектантов пострадали по меньшей мере 258 человек, включая 113 смертельных исходов [35].

В лабораторных экспериментах было подтверждено, что ПГМГ-Ф оказывает ингаляционное воздействие на дыхательную систему и другие органы. После однократного интратрахеального введения растворов ПГМГ-Ф мышам в дозах 0,3; 0,9 и 1,5 мг/кг у животных наблюдалось дозозависимое снижение массы тела, увеличение массы лёгких, повышенный уровень провоспалительных цитокинов. Также увеличивалось содержание белков и металлопротеиназ, связанных с деградацией внеклеточного матрикса и накоплением коллагена [41]. Компьютерная томография лёгких крыс, подвергавшихся воздействию ПГМГ-Ф в ингаляционной камере по 6 ч в день 5 дней в неделю в течение 4 нед, выявила диффузные центрилобулярные узелки с затемнением по типу матового стекла, сходные с теми, что обнаруживались в лёгких пациентов, пострадавших от ПГМГ-Ф. В результате гистопатологической оценки были обнаружены плоскоклеточная метаплазия, некроз и атрофия эпителиальных клеток.

В некоторых участках наблюдалось оголение бронхиального эпителия со скоплением пенистых макрофагов [42]. Также было обнаружено, что уровни трансформирующего фактора роста бета (TGF- $\beta$ ), который стимулирует фибробласты к синтезу внеклеточного матрикса и коллагена, заметно увеличивались в эпителиальных клетках дыхательных путей, подвергшихся воздействию ПГМГ-Ф [43]. Показано, что ПГМГ обладает цитотоксичностью за счёт образования внутриклеточных активных форм кислорода и изменения профиля экспрессии генов, что приводит к прогрессированию гибели клеток и подавлению антиоксидантов, а также детоксицирующихся ферментов в клетках альвеолярного эпителия человека [44].

Таким образом, было сделано предположение, что лёгочный фиброз может быть вызван следующей последовательностью событий: ПГМГ-Ф повреждает эпителиальные клетки дыхательных путей и лёгких за счёт оксидативного стресса, что в свою очередь индуцирует выброс провоспалительных цитокинов. В результате за счёт увеличения образования TGF- $\beta$  происходит чрезмерное восстановление повреждённых тканей. Поэтому лёгочный фиброз можно понимать как патологическую гиперстимуляцию восстановления тканей. У здоровых людей образование TGF- $\beta$  происходит временно как часть нормального процесса восстановления тканей и прекращается через короткое время. Однако повторный стимул повреждения вызывает устойчивую продукцию TGF- $\beta$ ; его стоп-сигнал подавляется, вызывая повышенное производство фактора роста, что приводит к прогрессированию фиброза в лёгких [35].

Хотя основной причиной заболеваний лёгочным фиброзом считается воздействие ПГМГ-Ф, установлено, что не только ПГМГ-Ф, но и другие полимеры на основе гуанидина (полигексаметиленбигуанид и олиго(2-(2-этокси)этоксиэтилгуанидиния хлорид) могут вызывать лёгочный фиброз через аналогичные механизмы [45]. Вероятно, полигексаметиленгуанидин гидрохлорид также способен оказывать схожее действие. Его ингаляционная токсичность исследована в меньшей степени. Тем не менее в единичных работах сообщается о его негативном воздействии при ингаляционном поступлении в организм, аналогичном с ПГМГ-Ф. В подостром эксперименте на крысах, в котором животные подвер-

гались воздействию 1; 5 и 25 мг/м<sup>3</sup> ПГМГ-ГХ в течение 6 ч в день 5 дней в неделю в течение двух недель, было выявлено токсическое действие на дыхательную систему и вторичное воздействие на другие органы. Во всех группах животных наблюдались изменения в массе тела, гематологических показателях, биохимическом анализе сыворотки крови и массе органов. Также во всех группах наблюдалось повреждение тканей дыхательных путей и лёгких, включавшее дегенерацию, атрофию, язвы, воспалительную клеточную инфильтрацию, воспаление и фиброз в носовой полости, гортани, трахее и лёгких. Кроме того, были обнаружены атрофия селезёнки, тимуса и половых органов [46].

Опасность средств дезинфекции также зависит от наличия в них вредных примесей. В производстве ПГМГ-ГХ используются гуанидингидрохлорид, дициандиамида и гексаметилендиамина, в качестве побочного продукта может присутствовать гексаметиленмин. Эти вещества могут оставаться в продукте и оказывать вредное воздействие на организм человека, более выраженное, чем у самого продукта. Например, в остром эксперименте на мышцах среднесмертельная концентрация (CL<sub>50</sub>) ПГМГ-ГХ при экспозиции 2 ч составила 389 мг/м<sup>3</sup>. При экспозиции 4 ч наблюдалась 100%-ная гибель животных, CL<sub>100</sub> составила 639 мг/м<sup>3</sup>. Однако после дополнительных мер по очистке образца от технических примесей CL<sub>50</sub> при двухчасовой экспозиции для мышей установить не представилось возможным, так как гибель животных отсутствовала [32].

## Заключение

Полимеры на основе гуанидина являются эффективными дезинфицирующими средствами в отношении широкого спектра бактерий, вирусов и грибов. Согласно токсикологическим исследованиям, ПГМГ обладает низкой токсичностью при пероральном поступлении в организм. Однако он может представлять опасность для органов дыхания, вызывая при хроническом воздействии определённые повреждения лёгких. Применение препаратов на основе полигексаметиленгуанидина не рекомендуется для аэрозольной дезинфекции воздушной среды помещений в присутствии людей и животных.

## Литература

(п.п. 3, 5–7, 11–14, 17, 19, 20, 26, 27, 31, 35–46 см. References)

1. Линденбратен А.Л., Сидоренко Н.В., Гололобова Т.В., Шестопалова Т.Н. Роль стандартов операционных процедур в управлении качеством медицинской деятельности. *Вестник Росздравнадзора*. 2018; (6): 40–4. <https://elibrary.ru/vnjijmm>
2. Гембицкий П.А., Войнова И.И. *Полимерный биоцидный препарат полигексаметиленгуанидин*. Запорожье: Полиграф; 1998.
4. Очиров О.С., Разуваева Я.Г., Бадмаев Н.С., Стельмах С.А., Могнонов Д.М. Ранозаживляющее действие гидрогеля на основе полигуанидинов. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2016; 1(5): 117–20. <https://elibrary.ru/wxbxrsn>
8. Гандурина Л.В., Латышев Н.С., Ивкин П.А. Эффективность применения биоцидного коагулянта-полигексаметиленгуанидин гидрохлорида в схемах очистки природных вод. *Водоочистка. Водоподготовка. Водоснабжение*. 2012; (9): 34–7. <https://elibrary.ru/pcvdfgr>
9. Богачук Г.П. Прикладные аспекты применения перспективных антисептиков на основе полигексаметиленгуанидина (ПГМГ). Сообщение первое. *Сборник научных трудов Ангарского государственного технического университета*. 2016; 2(1): 48–60. <https://elibrary.ru/rdekmd>
10. Тарасевич В., Добыш В., Карпинчик Е., Агабеков В. Полимерные биоциды. *Наука и инновации*. 2019; (11): 23–6. <https://elibrary.ru/ltfdhrh>
15. Пантелеева Л.Г. Вирулицидная активность катионных поверхностно-активных веществ и дезинфицирующих средств на их основе. *Дезинфекционное дело*. 2006; (1): 34–8. <https://elibrary.ru/jxgmbh>
16. Федорова Л.С., Панкратова Г.П., Левчук Н.Н., Чернявский И.Н., Ефимов К.М., Дитюк А.И. и др. Дезинфицирующие свойства полигуанидинов пролонгированного действия и их практическое применение на предприятиях пищевой промышленности. *Дезинфекционное дело*. 2013; (3): 27–33. <https://elibrary.ru/rapijpr>
18. Шандала М.Г., Федорова Л.С., Панкратова Г.П., Ефимов К.М., Дитюк А.И., Снежко А.Г. и др. Гигиенические обоснования разработки и применения полигуанидинов как антимикробных профилактических средств инновационного класса. *Гигиена и санитария*. 2015; 94(8): 77–81. <https://elibrary.ru/vjzdhj>
21. Дрожжин В.И., Попов Н.И., Бондаренко В.О., Ходькова Ю.С., Лихих Т.Н., Шульга М.А. Эффективность дезинфицирующего средства на основе полигексаметиленгуанидина гидрохлорида. *Российский журнал «Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии»*. 2020; (1): 24–9. <https://doi.org/10.36871/vet.san.hyg.ecol.202001004> <https://elibrary.ru/mrtkby>
22. Ефимов К.М., Григорьев Г.А., Гембицкий П.А., Поликарпов Н.А., Алов Н.В. Исследование пленки «Биобага», адсорбированной на поверхности металлов и керамики методом рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии. *Журнал физической химии*. 2006; 80(2): 360–2. <https://elibrary.ru/owanyb>
23. Лифенцова М.Н., Горпинченко Е.А. Эффективность препарата роксацин при аэрозольной дезинфекции животноводческих помещений. *Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета*. 2016; (121): 1985–94. <https://doi.org/10.21515/1990-4665-121-125> <https://elibrary.ru/wwwmhd>
24. Малков А.Е. Аэрон: обеззараживание и профилактика. *Медицинская сестра*. 2014; (8): 38–9. <https://elibrary.ru/syzbjr>
25. Федорова Л.С. Обоснование выбора дезинфицирующих средств для профилактики коронавирусной инфекции. В кн.: *Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП-2020)*. Сборник тезисов VIII Конгресса с международным участием. М.; 2020: 128.
28. Тульская Е.А., Жолдакова З.И., Синецкая О.О., Мамонов Р.А. Токсичность и эффективность «Дезавида» и его аналогов по сравнению

## Review article

- с другими средствами обеззараживания воды. *Водоснабжение и канализация*. 2013; (5-6): 44–50. <https://elibrary.ru/rdkpui>
29. Готовский Д.Г., Петров В.В., Щигельская Е.С., Кондакова В.В. Сравнительная эффективность бактерицидного действия и токсичности некоторых биополимеров. *Ветеринарный журнал Беларуси*. 2021; (1): 6–10. <https://elibrary.ru/mhprj>
30. Жолдакова З.И., Одинцов Е.Е., Харчевникова Н.В., Беляева Н.Н., Тульская Е.А., Зайцев Н.А. Полигексаметиленгуанидин гидрохлорид (ПГМГ-гидрохлорид). *Токсикологический вестник*. 2004; (6): 35–6. <https://elibrary.ru/vzlvzr>

32. Наджарян Л.А., Карпинчик Е.В., Тарасевич В.А., Котеленец А.И. Изучение токсических свойств полигексаметиленгуанидин гидрохлорида и его препаративной формы. *Здоровье и окружающая среда*. 2011; (19): 127–32. <https://elibrary.ru/zatzkf>
33. Кондрашов В.А. Гигиеническая оценка нового полимерного флокулянта полигексаметиленгуанидина. *Гигиена и санитария*. 1992; (3): 11–3.
34. Лебедева С.Н., Очиров О.С., Григорьева М.Н., Жамсаранова С.Д., Стельмах С.А., Могнонов Д.М. Острая токсичность гидрогеля полигексаметиленгуанидин гидрохлорида. *Acta Biomedica Scientifica*. 2020; 5(4): 103–7. <https://doi.org/10.29413/ABS.2020-5.4.15> <https://elibrary.ru/sliiq>

## References

1. Lindenbraten A.L., Sidorenko N.V., Gololobova T.V., Shestopalova T.N. The role of standard operating procedures in quality management of medical activities. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2018; (6): 40–4. <https://elibrary.ru/vnjjmm> (in Russian)
2. Gembitskiy P.A., Voitseva I.I. *Polymeric Biocidal Preparation Polyhexamethyleneguanidine [Polimernyy biotsidnyy preparat poligeksametilenguanidin]*. Zaporozh'e: Poligraf; 1998. (in Russian)
3. Dias F.G.G., de Freitas Pereira L., Parreira R.L.T., Veneziani R.C.S., Bianchi T.C., de Paula Fontes V.F.N., et al. Evaluation of the antiseptic and wound healing potential of polyhexamethylene guanidine hydrochloride as well as its toxic effects. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2021; 160: 105739. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.105739>
4. Ochirov O.S., Razuvaeva Ya.G., Badmaev N.S., Stel'makh S.A., Mogonov D.M. Wound-healing effect of polyguanidine-based hydrogel. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo isentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2016; 1(5): 117–20. <https://elibrary.ru/wxbrsn> (in Russian)
5. Pan Y., Xia Q., Xiao H. Cationic polymers with tailored structures for rendering polysaccharide-based materials antimicrobial: An overview. *Polymers*. 2019; 11(8): 1283. <https://doi.org/10.3390/polym11081283>
6. Heydarifard S., Pan Y., Xiao H., Nazhad M.M., Shipin O. Water-resistant cellulose filter containing non-leaching antimicrobial starch for water purification and disinfection. *Carbohydr. Polym.* 2017; 163: 146–52. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.01.063>
7. Zhang H.L., Gao Y.B., Gai J.G. Guanidinium-functionalized nanofiltration membranes integrating anti-fouling and antimicrobial effects. *J. Mater. Chem. A*. 2018; 6(15): 6442–54. <https://doi.org/10.1039/C8TA00342D>
8. Gandurina L.V., Latshev N.S., Ivkin P.A. Jefferktivnost' primeneniya biocidnogo koagulyanta-poligeksametilenguanidin gidrohlorida v shemah oshchitki prirodnykh vod. *Vodoochistka. Vodopodgotovka. Vodosnabzhenie*. 2012; (9): 34–7. <https://elibrary.ru/pcvdgr> (in Russian)
9. Bogachuk G.P. Prikladnye aspekty primeneniya perspektivnykh antiseptikov na osnovе poligeksametilenguanidina (PGMG). Soobshhenie pervoe. *Sbornik nauchnykh trudov Angarskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta*. 2006; 2(1): 48–60. <https://elibrary.ru/rdekmd> (in Russian)
10. Tarasevich V., Dobysh V., Karpinchik E., Agabekov V. Polymer biocides. *Nauka i innovatsii*. 2019; (11): 23–6. <https://elibrary.ru/ltdfrh> (in Russian)
11. Oule M.K., Azinwi R., Bernier A.M., Kablan T., Maupertuis A.M., Mauler S., et al. Polyhexamethylene guanidine hydrochloride-based disinfectant: a novel tool to fight methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and nosocomial infections. *Med. Microbiol.* 2008; 57(Pt. 12): 1523–8. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.2008.003350-0>
12. Oule M.K., Quinn K., Dickman M., Bernier A.M., Rondeau S., De Moissac D., et al. Akwatan, polyhexamethylene-guanidine hydrochloride-based sporicidal disinfectant: a novel tool to fight bacterial spores and nosocomial infections. *J. Med. Microbiol.* 2012; 61(Pt. 10): 1421–7. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.047514-0>
13. Oule M.K., Staines K., Lightly T., Roberts L., Traore Y.L., Dickman M., et al. Fungicidal activity of AKWATON and *in vitro* assessment of its toxic effects on animal cells. *J. Med. Microbiol.* 2015; 64(Pt. 1): 59–66. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.079467-0>
14. Choi H., Kim K.J., Lee D.G. Antifungal activity of the cationic antimicrobial polymer-polyhexamethylene guanidine hydrochloride and its mode of action. *Fungal Biol.* 2017; 121(1): 53–60. <https://doi.org/10.1016/j.funbio.2016.09.001>
15. Panteleeva L.G. Virulicidal activity of cationic surface-active materials and disinfection means on their base. *Dezinfektsionnoe delo*. 2006; (1): 34–8. <https://elibrary.ru/jxrmhb> (in Russian)
16. Fedorova L.S., Pankratova G.P., Levchuk N.N., Chernyavskiy I.N., Efimov K.M., Dityuk A.I., et al. Desinfectants of polyguanidine with extended release and their use on practice in food industry enterprise. *Dezinfektsionnoe delo*. 2013; (3): 27–33. <https://elibrary.ru/rapjdp> (in Russian)
17. Zhou Z.X., Wei D.F., Guan Y., Zheng A.N., Zhong J.J. Damage of *Escherichia coli* membrane by bactericidal agent polyhexamethylene guanidine hydrochloride: micrographic evidences. *J. Appl. Microbiol.* 2010; 108(3): 898–907. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2009.04482.x>
18. Shandala M.G., Fedorova L.S., Pankratova G.P., Efimov K.M., Dityuk A.I., Snezhko A.G., et al. Hygienic substantiation of the development and use of polyguanidines as antimicrobial prophylactic means of the innovative class. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2015; 94(8): 77–81. <https://elibrary.ru/vjzdjh> (in Russian)
19. Qian L., Xiao H., Zhao G., He B. Synthesis of modified guanidine-based polymers and their antimicrobial activities revealed by AFM and CLSM. *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2011; 3(6): 1895–901. <https://doi.org/10.1021/am200094u>
20. Brzezinska M.S., Walczak M., Jankiewicz U., Pejchalová M. Antimicrobial activity of polyhexamethylene guanidine derivatives introduced into polycaprolactone. *J. Polym. Environ.* 2018; 26(2): 589–95. <https://doi.org/10.1007/s10924-017-0974-9>
21. Dorozhkin V.I., Popov N.I., Bondarenko V.O., Khod'kova Yu.S., Likhikh T.N., Shul'ga M.A. Effectiveness of disinfectant based on polyhexamethylene guanidine hydrochloride. *Rossiyskiy zhurnal «Problemy veterinarnoy sanitarii, gigieny i ekologii»*. 2020; (1): 24–9. <https://doi.org/10.36871/vet.san.hyg.ecol.202001004> <https://elibrary.ru/mrtkby> (in Russian)
22. Efimov K.M., Grigor'ev G.A., Gembitskiy P.A., Polikarpov N.A., Alov N.V. Investigation of biopag films adsorbed on metal and ceramic surfaces by X-Ray photoelectron spectroscopy. *Zhurnal fizicheskoy khimii*. 2006; 80(2): 360–2. <https://doi.org/10.1134/S0036024406020312> <https://elibrary.ru/ljpuxl>
23. Lifentsova M.N., Gorpichenko E.A. Efficiency of roksatoin in aerosol disinfection of the livestock buildings. *Politematicheskii setevoj elektronnyy nauchnyy zhurnal Kubanskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*. 2016; 12(1): 1985–94. <https://doi.org/10.21515/1990-4665-121-125> <https://elibrary.ru/wvsmhd> (in Russian)
24. Malkov A.E. Aeron. *Meditsinskaya sestra*. 2014; (8): 38–9. <https://elibrary.ru/syzbjr> (in Russian)
25. Fedorova L.S. Obosnovanie vybora dezinficirujushchih sredstv dlja profilaktiki koronavirusnoy infekcii. In: *Control and Prevention of Healthcare-Associated Infections (HCAI-2020). Proceedings of the VIII Congress with International Participation [Kontrol' i profilaktika infektsiy, svyazannykh s okazaniem meditsinskoy pomoshchi (ISMP-2020). Sbornik tezisov VIII Kongressa s mezhdunarodnym uchastiem]*. Moscow; 2020. (in Russian)
26. Johnston R. Antiviral and antibacterial coatings being tested on Prague trams and buses; 2020. Available at: <https://www.expatz.cz/czech-news/article/antiviral-and-antibacterial-coatings-being-tested-on-prague-trams-and-buses>
27. Deng C., Seidi F., Yong Q., Jin X., Li C., Zheng L., et al. Virucidal and biodegradable specialty cellulose nonwovens as personal protective equipment against COVID-19 pandemic. *J. Adv. Res.* 2022; 39: 147–56. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2021.11.002>
28. Tul'skaya E.A., Zholdakova Z.I., Sinititsyna O.O., Mamonov R.A. Toxicity and efficacy "Dezavid" and its analogs compared with other means of disinfection. *Vodosnabzhenie i kanalizatsiya*. 2013; (5-6): 44–50. <https://elibrary.ru/rdkpui> (in Russian)
29. Gotovskiy D.G., Petrov V.V., Shchigel'skaya E.S., Kondakova V.V. Comparative efficiency of bactericidal effects and toxicity of certain biopolymers. *Veterinarnyy zhurnal Belarusi*. 2021; (1): 6–10. <https://elibrary.ru/mhprj> (in Russian)
30. Zholdakova Z.I., Odintsov E.E., Kharchevnikova N.V., Belyaeva N.N., Tul'skaya E.A., Zaytsev N.A. Poligeksametilenguanidin gidrohldoid (PGMG-gidrohlorid). *Toksikologicheskii vestnik*. 2004; (6): 35–6. <https://elibrary.ru/vzlvzr> (in Russian)
31. Asiedu-Gyekye I.J., Mahmood S.A., Awortwe C., Nyarko A.K. A preliminary safety evaluation of polyhexamethylene guanidine hydrochloride. *Int. J. Toxicol.* 2014; 33(6): 523–31. <https://doi.org/10.1177/1091581814553036>
32. Nadzharyan L.A., Karpinchik E.V., Tarasevich V.A., Kotelenets A.I. The study of the toxic properties of polyhexamethylene guanidine hydrochloride and their formulation. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda*. 2011; (19): 127–32. <https://elibrary.ru/zatzkf> (in Russian)
33. Kondrashov V.A. Hygienic evaluation of a new polymer flocculant polyhexamethylene guanidine. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 1992; (3): 11–3. (in Russian)
34. Lebedeva S.N., Ochirov O.S., Grigor'eva M.N., Zhamsaranova S.D., Stel'makh S.A., Mogonov D.M. Acute toxicity of hydrogel polyhexamethylene guanidine hydrochloride. *Acta Biomedica Scientifica*. 2020; 5(4): 103–7. <https://doi.org/10.29413/ABS.2020-5.4.15> <https://elibrary.ru/sliiq> (in Russian)
35. Kim H.R., Hwang G.W., Naganuma A., Chung K.H. Adverse health effects of humidifier disinfectants in Korea: lung toxicity of polyhexamethylene guanidine phosphate. *J. Toxicol. Sci.* 2016; 41(6): 711–7. <https://doi.org/10.2131/jts.41.711>
36. Park D.U., Park J., Yang K.W., Park J.H., Kwon J.H., Oh H.B. Properties of polyhexamethylene guanidine (PHMG) associated with fatal lung injury in Korea. *Molecules*. 2020; 25(14): 3301. <https://doi.org/10.3390/molecules25143301>
37. Ahn J.J. The humidifier disinfectant incident and the self-examination of environmental toxicology and public health experts. *Environ. Health Toxicol.* 2015; 30: e2015016. <https://doi.org/10.5620/eh.t.2015016>
38. Jeon B.H., Park Y.J. Frequency of humidifier and humidifier disinfectant usage in Gyeonggi province. *Environ. Health Toxicol.* 2012; 27: e2012002. <https://doi.org/10.5620/eh.t.2012.27.e2012002>
39. Lee J.H., Kang H.J., Seol H.S., Kim C.K., Yoon S.K., Gwack J., et al. Refined exposure assessment for three active ingredients of humidifier disinfectants. *Environ. Eng. Res.* 2013; 18(4): 253–7. <https://doi.org/10.4491/eeer.2013.18.4.253>
40. Park D.U., Friesen M.C., Roh H.S., Choi Y.Y., Ahn J.J., Lim H.K., et al. Estimating retrospective exposure of household humidifier disinfectants. *Indoor Air*. 2015; 25(6): 631–40. <https://doi.org/10.1111/ina.12180>

41. Song J.A., Park H.J., Yang M.J., Jung K.J., Yang H.S., Song C.W., et al. Polyhexamethyleneguanidine phosphate induces severe lung inflammation, fibrosis, and thymic atrophy. *Food Chem. Toxicol.* 2014; 69: 267–75. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.04.027>
  42. Park S., Lee K., Lee E.J., Lee S.Y., In K.H., Kim H.K., et al. Humidifier disinfectant-associated interstitial lung disease in an animal model induced by polyhexamethylene guanidine aerosol. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 190(6): 706–8. <https://doi.org/10.1164/rccm.201404-0710LE>
  43. Kim H.R., Lee K., Park C.W., Song J.A., Shin D.Y., Park Y.J., et al. Polyhexamethylene guanidine phosphate aerosol particles induce pulmonary inflammatory and fibrotic responses. *Arch. Toxicol.* 2016; 90(3): 617–32. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1486-9>
  44. Jung H.N., Zerin T., Podder B., Song H.Y., Kim Y.S. Cytotoxicity and gene expression profiling of polyhexamethylene guanidine hydrochloride in human alveolar A549 cells. *Toxicol. In Vitro.* 2014; 28(4): 684–92. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2014.02.004>
  45. Park Y.J., Jeong M.H., Bang I.J., Kim H.R., Chung K.H. Guanidine-based disinfectants, polyhexamethylene guanidine-phosphate (PHMG-P), polyhexamethylene biguanide (PHMB), and oligo (2-(2-ethoxy) ethoxyethyl guanidinium chloride (PGH) induced epithelial-mesenchymal transition in A549 alveolar epithelial cells. *Inhal. Toxicol.* 2019; 31(4): 161–6. <https://doi.org/10.1080/08958378.2019.1624896>
  46. Lee Y., Seo D. Toxicity of humidifier disinfectant polyhexamethylene guanidine hydrochloride by two-week whole body-inhalation exposure in rats. *J. Toxicol. Pathol.* 2020; 33(4): 265–77. <https://doi.org/10.1293/tox.2020-0043>
-