



UDC 619:615

ACUTE TOXICITY DEFINITIONS OF ADG DISINFECTANT

O. Nechyporenko, A. Berezovskiy, O. Shkromada

Article info

Received
24.03.2020

Accepted
30.04.2020

Sumy
National
Agrarian
University
160, Herasym
Kondratiev Str.,
Sumy,
40021, Ukraine

E-mail:
bav13@meta.ua;
f_vet@ukr.net;
shkromada@gmail.com

Nechyporenko, O., Berezovskiy, A., Shkromada, O. (2020). Acute toxicity definitions of ADG disinfectant. Scientific Horizons, 04 (89), 108–114. doi: 10.33249/2663-2144-2020-89-4-108-114.

The problem of modern poultry farms is arising number of hens in a limited area causing risk of microbial contamination, direct infection and transmission of diseases is increasing. The complex ADG disinfectant combines active substances with a neutral pH and low corrosion activity. It is worth-while to conduct experiments with laboratory animals to determine the toxicity of new modern disinfectants for introduction and use in poultry farms.

The purpose of our studies was to determine the acute toxicity of ADG disinfectant to laboratory animals. The task was to determine the lethal and median lethal dose of ADG disinfectant. The acute toxicity of ADG was calculated by intra-gastric administration to white rats. The median lethal doses of disinfectant were determined according to G. Kerber (1931). The results obtained on white rats were $LD_{50}=3800$ mg/kg and $LD_{100}=7200$ mg/kg. Symptoms of ataxia, impaired motor activity, increased excitability, impaired stimuli, bradypnea, tachycardia were observed in surviving animals from the first to the tenth day.

Intra-gastric administration of 0,1 % working concentration disinfectant solution caused $LD_{50}=5000$ mg/kg, $LD_{100}=8400$ mg/kg. During postmortem examination we detected next: the stomach is filled with mucus, the walls are thickened, the mucous membrane is hyperemic. The mucous membrane of small intestine was thickened, swollen, has catarrhal-hemorrhagic exudate. The large intestine was without visible changes. Our studies have shown that 0,1 % concentration of ADG is come under the 4th toxicity notion (low toxicity).

To test the ADG disinfectant in a poultry environment is the ultimate goal of our further investigations and observations.

Key words: median lethal dose, lethal dose, laboratory animals, postmortem findings.

ВИЗНАЧЕННЯ ПАРАМЕТРІВ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ДЕЗІНФЕКТАНТУ ADG

O. Л. Нечипоренко, А. В. Березовський, О. І. Шкромата

Сумський національний аграрний університет
вул. Г. Кондратьєва, 160, м. Суми, 40021, Україна

Проблема сучасних птахофабрик – велика кількість курей на обмеженій території. Через це мікробне забруднення та ризик зараження й передачі захворювань в птахівництві збільшується. Комплексний дезінфікуючий засіб ADG поєднує в своєму складі діючі речовини, які мають нейтральний рН та низьку корозійну активність. Для впровадження та застосування нових сучасних дезінфікуючих препаратів у тваринництві, зокрема у птахівництві, доцільно проводити наукові експериментальні дослідження на лабораторних тваринах з визначення їх токсичності. Метою наших досліджень було визначення гострої токсичності дезінфектанту ADG на організм лабораторних тварин. В роботі

ставилися завдання: визначити летальні та середньо-летальні дози дезінфектанту ADG. Експерименти що до розрахунку гострої токсичності засобу ADG проводили шляхом внутрішньошлункового введення білим щурам. Визначення середньо-летальних доз дезінфектанту проводили за Г. Кербером (1931). Отримані результати вказують на те, що за внутрішньошлункового введення концентрованого дезінфікуючого засобу на білих щурах $DL_{50}=3800$ мг/кг та $DL_{100}=7200$ мг/кг. У тварин, що вижили, спостерігали протягом першої десятої доби атаксію, погіршення рухової активності, підвищення збудливості, порушення реакції подразники, брадикардію, тахікардію. За внутрішньошлункового введення 0,1 % робочого розчину дезінфектанту ADG білим щурам встановлено $DL_{50}=5000$ мг/кг, $DL_{100}=8400$ мг/кг. При проведенні патологоанатомічного розтину щурів були виявлені наступні зміни: шлунок заповнений слизом, стінки потовщені, слизова оболонка гіперемічна. У тонкому кишечнику слизова оболонка потовщена, набрякла, має катарально-геморагічний ексудат. Товстий кишечник без видимих змін. Таким чином, проведені нами дослідження показали, що за класом токсичності засіб ADG в робочій концентрації 0,1 % при введенні в шлунок відноситься до 4 класу токсичності (малотоксичних речовин).

Перспективою подальших досліджень будуть випробовування дезінфікуючого засобу ADG у виробничих умовах пташника.

Ключові слова: середньо-летальна доза, летальна доза, лабораторні тварини, патологоанатомічні зміни.

Вступ

Кури-несучки розташовані у кліткових батареях. Густота посадки курей прямо корелює із мікробним навантаженням у приміщенні. Чим більше тварин на один кубічний метр площі, тим частіше виникає необхідність у проведенні дезінфекції. Дослідження у сфері біобезпеки та благополуччя тварин, доводять, що птахи можуть досягти максимальної живої ваги та яєчної продуктивності тільки при створенні сприятливого мікроклімату та збалансованої годівлі. При порушенні режиму утримання, птахи втрачають вагу, знижують продуктивність, хворіють та гинуть (Palić et al., 2015). Дотримання чинних норм і правил гігієни та санітарії на виробництві є одним із основних чинників успішного тваринництва. На жаль, нині в багатьох господарствах фермери приділяють недостатньо уваги санітарно-гігієнічному стану приміщень для утримання птиці. За недотримання санітарно-гігієнічних умов порушується бактеріальний баланс в організмі птиці, збільшується кількість представників умовно-патогенної і патогенної мікрофлори в повітрі приміщень. Це знижує загальну резистентність організму птиці та виникають захворювання (Fotina, 2014; Burbarelli et al., 2015).

Використання у ветеринарії комплексних дезінфектантів дає змогу охопити більш широкий спектр антимікробної активності та знизити ризик виникнення резистентності у мікроорганізмів. Використання в якості діючих речовин компонентів синергістів підіймає дезінфектант на більш високий рівень. Дезінфікуюча речовина повинна

мати низьку корозійну активність для використання у пташниках з металевими клітками та високу антимікробну активність. Останнім часом часто використовуються четвертинні амонійні сполуки (ЧАС). Їх поділяють на аніонні, неіоногенні, амфолітні і катіонні (хлориду бензалконію). Механізм дії хлориду четвертинних амонієвих сполук полягає у припиняють або уповільнюють процес ділення нуклеусу мікробних клітин. При використанні ЧАС важливо дотримуватись необхідної концентрації розчину, так як слабкий розчин може призвести до низького дезінфікуючого ефекту, а також до підвищення резистентності мікроорганізмів. Хлорид бензалконію, також відомий як ВКС, є типом катіонних поверхнево-активних речовин (Kwon et al., 2019; Lee & Park, 2019). В сполученні з глутаровим альдегідом забезпечується синергічна дія, яку можна використовувати для виготовлення мийних засобів (піноутворення) та швидкодіючих дезінфікуючих засобів. ПАР мають здатність утворювати на поверхні стін, кліток плівку, яка діє як захисний шар від проникнення мікроорганізмів (Addie et al., 2015; Tsinoviy, 2013).

Для проведення дезінфекції найчастіше використовують глутаровий альдегід, формальдегід бурштиновий альдегід та інші, які мають антимікробні властивості за рахунок алкілування аміно- та сульфгідрильних груп білків і порушення їх синтезу. Глутаровий альдегід добре розчиняється у воді. Він має низьку корозійну активність по відношенню до гуми, металу та полімерів. Доведено, що глутаровий альдегід

неканцерогенна речовина, порівняно із формальдегідом. Високу антимікробну активність проявляє при поєднанні з ЧАС. Глутаральдегід має більшу спороцидну активність, порівняно з формальдегідом. Глутаральдегід може застосовуватись для дезінфекції приміщень методом фумігації. Комбінація глутарового альдегіду із ізопропіловим спиртом є дезінфектантом високого рівня (Palii et al., 2018).

Для санації досить часто використовують етиловий та ізопропіловий спирти. Механізм дії спиртів полягає в денатурації мікробних білків. Спирти в концентрації 60–90 % активні щодо бактерій, грибів і оболонкових вірусів. Недоліком спиртів є відсутність миючих властивостей та прологованого антимікробного ефекту та можуть викликати корозію металу та руйнування пластику (Kotsyumbas et al., 2010; Fotina et al., 2014).

Тому наразі є актуальним визначення параметрів гострої токсичності дезінфектанту ADG на лабораторних тваринах для подальшого використання у виробничих умовах птичників.

Матеріали та методи

Метою наших досліджень було дослідити гостру токсичність дезінфектанту ADG на лабораторних тваринах. Дослідження проводили впродовж періоду з 2018 по 2019 р. на кафедрі ветсанекспертизи, мікробіології, зоогієни та безпеки і якості продуктів тваринництва, кафедрі терапії, фармакології та клінічної діагностики та кафедрі епізоотології та паразитології Сумського НАУ, лабораторії профілактики хвороб птиці Інституту тваринництва НААН України, на кафедрі фармакології Запорізького медичного університету, у регіональній державній лабораторії ветеринарної медицини Сумської області, ПП «Кронос-Агро» Київської області.

Дезінфікуючий засіб ADG багатокомпонентний, який складається із: глутарового альдегіду, хлориду бензалконію, додецилдиметиламонію хлориду, спирту ізопропілового. У процесі розробки та впровадження нового дезінфікуючого засобу є визначення параметрів гострої токсичності на лабораторних тваринах методом внутрішньошлункового введення.

Гостру токсичність засобу ADG визначали відповідно до вимог лікарсько-біологічного експерименту з підбору аналогів дотримання умов досліджень (Kovalenko et al., 2010; Kovalenko & Nedosekov, 2011). На початку досліджень визначали безпечність дезінфектанту для здоров'я тварин при короткотривалій дії та

визначити смертельні дози. Гостру токсичність і клінічні симптоми отруєння визначали при одноразовому введенні дезінфектанту ADG. Експерименти що до розрахунку гострої токсичності засобу ADG проводили шляхом внутрішньошлункового введення білим щурам тримісячного віку лінії W.G (Вістар) масою 180 ± 10 г. Дослідні дози дезінфектанту ADG вводили тваринам після голодної дієти. Розчин засобу ADG вводили тваринам безпосередньо у шлунок за допомогою шприца із модифікованою голкою, заокруглену на кінці. Об'єм дози розраховували мг на 1 кг маси тіла щура. В експерименті було задіяно 6 груп тварин по 6 щурів в кожній. Дослідний засіб ADG вводили в дозах 1200; 2400; 3600; 4800; 6000; 7200 мг на 1 кг маси тіла тварин. Одна група тварин контрольна. Тваринам контрольних груп задавали фізіологічний розчин. Визначення гострої токсичності проводили протягом 14 діб після першого введення. Вплив дезінфектанту ADG на щурів оцінювали на наявності реакції у тварин: поведінкової – рухової активності (швидкості і сили рухів, здатності затримуватись в однаковій позі); реактивності (реакції на зміну оточення: переміщення на відкритий простір); агресивності (поведінки між самцями, реакції на дотик); збудливості (апатії, незвичайних рухів голови або тулубу); нервово-м'язової: наявності тремору, судом, атаксій, збереженості рефлексів, положенні тіла у просторі, хвостової реакції Штрауба (за ступенем підняття хвоста); реакції на дотик (інтенсивність прогладжування тіла з обох боків), сили утримання (сила хапального опору тварини); вегетативної: розміру зіниць (за площиною); саливації (за зрошенням слиною ротової порожнини); температури тіла; кольору шкіри (інтенсивності забарвлення тильної поверхні передніх лап, вух); диханні (частоти дихальних рухів за 1 хв у стані спокою).

Розрахунок середньолетальних доз дезінфектанту за Г. Кербером (1931):

$$DL_{50} = DL_{100} - \frac{\Sigma(z \times d)}{n}$$

де: DL_{100} – доза засобу, який вивчається і викликає загибель (ефект, який враховується) у всій групі тварин; d – інтервал між кожними двома суміжними дозами; z – середньоарифметичне з числа тварин, що загинули, або у котрих спостерігалася прихована реакція під впливом кожних двох суміжних доз; n – число тварин у кожній групі.

Усі дослідження проводили з дотриманням правил «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей» (СЕС, 2010). Статистичну обробку результатів визначали за допомогою програмного забезпечення для Windows ОС: Microsoft Excel.

Результати дослідження та обговорення

Доцільність застосування дезінфікуючого препарату ADG у птахівництві та визначення його параметрів гострої токсичності проводили

на лабораторних тваринах. На початку дослідження проводили розрахунки діапазону доз дослідного засобу, які близькі до середньолетальних. Концентрат дезінфектанту вводили тваринам у шлунок. Загибель тварин частіше спостерігали з першу по десяту добу досліджень. Дані досліджень наведено у таблиці 1.

За результатами досліджень встановлено, що за внутрішньошлункового введення концентрованого дезінфікуючого засобу ADG на білих щурах $DL_{50}=3800$ мг/кг.

Таблиця 1. Гостра токсичність за внутрішньошлункового введення білим щурам концентрованого дезінфектанту ADG

№ групи	Кількість тварин у групі, гол.	Доза речовини, мг/кг	Кількість загиблих тварин, гол	%
1	6	1200	0	0
2	6	2400	2	33,3
3	6	3600	3	50,0
4	6	4800	4	66,6
5	6	6000	5	83,3
6	6	7200	6	100

За результатами експерименту з визначення гострої токсичності концентрованого дезінфікуючого засобу ADG нами було визначено

$DL_{100}=7200$ мг/кг та $DL_0=1200$ мг/кг. Визначення середньолетальної дози показані у таблиці 2.

Таблиця 2. Визначення величини DL_{50} концентрованого дезінфектанту ADG за методом Кербера за внутрішньошлункового введення білим щурам

Доза, мг/кг	1200	2400	3600	4800	6000	7200
Вижило, <i>n</i>	6	4	3	2	1	0
Загинуло, <i>n</i>	0	2	3	4	5	6
<i>z</i>	1,0	2,5	3,5	4,5	5,5	
<i>d</i>	1200	1200	1200	1200	1200	1200
<i>z</i> × <i>d</i>	1200	3000	4200	5400	6600	

Примітка: DL_{100} – доза засобу, який вивчається і викликає загибель (ефект, який враховується) у всій групі тварин; *d* – інтервал між кожними двома суміжними дозами; *z* – середньоарифметичне з числа тварин, що загинули, або у котрих спостерігалася прихована реакція під впливом кожних двох суміжних доз; *n* – число тварин у кожній групі.

$$DL_{50} = DL_{100} - \frac{\Sigma(z \times d)}{n} = 7200 - \frac{1200 + 3000 + 4200 + 5400 + 6600}{6} = 3800$$

При подальших спостереженнях у тварин, що вижили впродовж 24–72 годин, виявляли динамічну атаксію, зниження рухової активності, підвищення збудливості, агресивність, зниження реакції та дотик та больові подразники, силу хватки, зменшення частоти дихання (брадипное).

Комплексний дезінфектант ADG поєднує в своєму складі діючі речовини і завдяки синергічній дії компонентів проявляє антимікробні властивості. Різні діючі речовини викликали у тварин відмінні зміни у внутрішніх органах і тканинах. При патологоанатомічному розтині

тварин, які загинули спостерігали характерні ознаки гіпоксії у тварин, а саме: розширення венозних синусів та наповнення їх кров'ю судин головного мозку та коронарних судин, слизові оболонки та шкіра мали синюшний відтінок, із носових ходів у невеликій кількості серозні витікання. Шлунок заповнений слизом, стінки потовщені, слизова оболонка гіперемічна. У тонкому кишечнику слизова оболонка потовщена, набрякла, має катарально-геморагічний

ексудат. Товстий кишечник без видимих змін.

Дослідженнями встановлено, що за класом небезпечності при внутрішньошлунковому введенні концентрованого засобу ADG можна класифікувати як помірно-токсичну речовину (III клас), $DL_{100}=7200$ мг/кг.

В наступному експерименті визначали параметри гострої токсичності 0,1 % робочого розчину деззасобу ADG за встановлених доз, результати наведено у таблиці 3.

Таблиця 3. Гостра токсичність за внутрішньошлункового введення білим щурам 0,1 % розчину дезінфектанту ADG

№ групи	Кількість тварин у групі, гол.	Доза речовини, мг/кг	Кількість загиблих тварин, гол	%
1	6	2400	0	0
2	6	3600	2	33,3
3	6	4800	3	50,0
4	6	6000	4	66,6
5	6	7200	5	83,3
6	6	8400	6	100

За результатами отриманих даних гостра токсичність 0,1 % розчину дезінфікуючого засобу ADG становила $DL_{100}=8400$ мг/кг та $DL_0=2400$ мг/кг. Засіб вводили в шлунок зондом, тому звертали увагу на макроскопічні зміни цього органу. У щурів, що вижили, відмічали розширення шлунку та тонкого кишечника, слизова

оболонка мала блідо-рожевий колір, складчастість виражена. Анатомічно товстий кишечник був без патологічних змін. Вміст шлунку та тонкого кишечника мав вигляд змішаної рідини з неперетравленими шматочками корму, слизова оболонка не почервоніла. Визначення середньо-летальної дози показані у таблиці 4.

Таблиця 4. Визначення величини DL_{50} 0,1 % розчину дезінфектанту ADG за методом Кербера за внутрішньошлункового введення білим щурам

Доза, мг/кг	2400	3600	4800	6000	7200	8400
Вижило, n	6	4	3	2	1	0
Загинуло, n	0	2	3	4	5	6
z	1,0	2,5	3,5	4,5	5,5	
d	1200	1200	1200	1200	1200	1200
$z \times d$	1200	3000	4200	5400	6600	

Примітка: DL_{100} – доза засобу, який вивчається і викликає загибель (ефект, який враховується) у всій групі тварин; d – інтервал між кожними двома суміжними дозами; z – середньоарифметичне з числа тварин, що загинули, або у котрих спостерігалася прихована реакція під впливом кожних двох суміжних доз; n – число тварин у кожній групі.

$$DL_{50} = DL_{100} - \frac{\Sigma(z \times d)}{n} = 8400 - \frac{1200 + 3000 + 4200 + 5400 + 6600}{6} = 5000$$

Дослідженнями на білих щурах за внутрішньошлункового введення засобу, встановлено, що для 0,1 % робочого розчину ADG : $DL_{50}=5000$ мг/кг.

За класом небезпечності «Вибір дози і об'ємів розчину, призначеного для введення в шлунок білим щурам» доза DL_{50} становить 5000 мг/кг, а доза DL_{100} – 8400 мг/кг. Згідно із санітарно-

гігієнічними нормами, ГОСТ 12.1.007-76 за класом токсичності даний засіб в робочій концентрації 0,1 % при введенні в шлунок відноситься до 4 класу токсичності (малотоксичних речовин). По закінченні експерименту (14 доба) щурів виводили з експерименту шляхом декапітації під наркозом. Під час патолого-анатомічного розтину щурів було виявлені такі зміни: стінки очеревини гладкі, блідо-рожеві, блискучі, помірно зволожені; парієтальний та вісцеральний листки плеври гладенькі, рожеві, блискучі, не мали нашарувань та випоту; поверхня печінки гладка і блискуча, мала ознаки гіперемії; тканина легень рожева, мала ознаки гіперемії, без ушкоджень, еластична; у перикарді між вісцеральним та парієтальним листками випіт відсутній, у міокарді та ендокарді змін не виявлено.

Таким чином, проведені нами дослідження показали, що робочий розчин дезінфектант ADG 0,1 % відноситься до малотоксичних речовин. Тому використання робочих розчинів засобу ADG можна запропонувати для проведення дезінфекції в присутності птахів. Проведені дослідниками бактерицидні дослідження підтверджують ефективність використання запропонованої концентрації засобу (Bondarchuk et al., 2013; Chinedu et al., 2013).

Як показали проведені дослідження, після внутрішньошлункового введення дезінфектанту ADG у дозі 1200 мг/кг загибелі тварин не спостерігали (табл. 1, 2): тварини були у задовільному стані, мали добрий апетит, реакція на звукові і світлові подразники була адекватна, акти сечовиділення і дефекації зберігались, порушення дихальних рухів та судом не спостерігали. Непередбачуваних реакцій при введенні комплексного дезінфікуючого засобу 0,1 % розчину ADG в дозі не спостерігали. Це узгоджується із дослідженнями інших вчених (табл. 3), (Todorik et al., 2018).

Отже, враховуючи та оцінюючи отримані нами дані, слід зазначити, що для проведення профілактичної дезінфекції у пташниках у присутності курей можна використовувати засіб ADG, але у визначеній безпечній дозі 0,1 % робочий розчин.

Висновки

1. Встановлено, що концентрований дезінфектант ADG та 0,1 % розчин у визначених

дозах за гострої токсичності викликають ознаки гіпоксії у тварин, гастрит, катаральний ентерит.

2. Засіб ADG в робочій концентрації 0,1 % при введенні в шлунок відноситься до 4 класу токсичності (малотоксичних речовин), що дає перспективу використання його в якості дезінфектанту у присутності птиці.

References

Addie, D. D., Boucraut-Baralon, C., Egberink, H., Frymus, T., Gruffydd-Jones, T., Hartmann, K. ... Möstl, K. (2015). Disinfectant choices in veterinary practices, shelters and households: ABCD guidelines on safe and effective disinfection for feline environments. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 17 (7), 594–605. doi: 10.1177/1098612X15588450.

Bondarchuk, A. I., Kovalenko, V. L. & Chekhun, A. I. (2013) Vplyv dezinfektantu biiodsan na orhanizm laboratornykh tvaryn [Effect of disinfectant biodosan on the organism of laboratory animals]. *Veterynarna biotekhnolohiia*, 24, 41–45 [in Ukrainian].

Burbarelli, M., Merseguel, C., Ribeiro, P. & Lelis, K. (2015). The effects of two different cleaning and disinfection programs on broiler performance and microbiological status of broiler houses. *Brazilian Journal of Poultry Science*, 17 (4), 438–445.

CEC (The Council of the European Communities). (2010). Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *The Official Journal of the European Communities*, 276, 33–79.

Chinedu, E., Arome, D. & Ameh, F. S. (2013). A new method for determining acute toxicity in animal models. *Toxicology international*, 20 (3), 224–226. doi:10.4103/0971-6580.121674.

Fotina, H. A. (2014). Vyznachennia toksychnosti preparatu "Bi-dez" dlia dezinfektsii ptakhivnychkh ob'ektiv [Determination of the toxicity of the drug "Bi-des" for the disinfection of poultry objects]. *Naukovyi visnyk Lvivskoho natsionalnoho universytetu veterynarnoi medytsyny ta biotekhnolohii im. Gzhytskoho*, 16 (2(1)), 340–347 [in Ukrainian].

Fotina, T. I., Fotina, H. A. & Olefir, I. A. (2014). Dezinfektant Bi-dezTM dlia dezinfektsii ptakhivnychkh prymishchen yaiechnoho napriamku [Disinfectant Bi-desTM for disinfection of poultry houses of the egg area]. *Visnyk Sumskoho*

natsionalnoho ahrarnoho universytetu. Ser. Veterynarna medytsyna, 6, 77–81 [in Ukrainian].

Kotsiumbas, I. Ya., Serhiienko, O. I. & Kovalchuk, L. M. (2010). Suchasni zasoby veterynarnoi dezinfektsii [Modern means of veterinary disinfection]. *Veterynarna medytsyna Ukrainy*, 1, 36–38 [in Ukrainian].

Kovalenko, V. L. & Nedosiekov, V. V. (2011). Kontsepsiia rozrobky ta vykorystannia kompleksnykh dezinfektantiv dlia veterynarnoi medytsyny [Concept of development and use of complex disinfectants for veterinary medicine]. Kyiv : NUBIP Ukrainy [in Ukrainian].

Kovalenko, V. L., Sokyрко, T. O. & Yashchenko, M. F. (2009). Otsinka stupeniu neshkidlyvosti dezinfikuiuchykh zasobiv dlia tvaryn za pokaznykamy biokhimichnykh ta imunolohichnykh doslidzhen [Assessment of the degree of harmlessness of disinfectants for animals in terms of biochemical and immunological studies]. Kyiv [in Ukrainian].

Kwon, D., Lim, Y. M., Kwon, J. T., Shim, I., Kim, E., Lee, D. H. ... Kim, H. M. (2019). Evaluation of pulmonary toxicity of benzalkonium chloride and triethylene glycol mixtures using in vitro and in vivo systems. *Environmental toxicology*, 34 (5), 561–572. doi:10.1002/tox.22722.

Lee, H. & Park, K. (2019). Acute toxicity of benzalkonium chloride in Balb/c mice following intratracheal instillation and oral administration. *Environmental analysis, health and toxicology*, 34(3), 211–219. doi:10.5620/eaht.e2019009.

Paliy, A. P., Ishchenko, K. V. & Dubin, R. A. (2018). Effectiveness of aldehyde disinfectant against the causative agents of tuberculosis in domestic animals and birds. *Ukrainian Journal of Ecology*, 8 (1), 845–850. doi: 10.15421/2018_283.

Paliy, A. P., Zavgorodniy, A. I., Stegnyy, B. T. & Gerilovych, A. P. (2015). A study of the efficiency of modern domestic disinfectants in the system of TB control activities. *Agricultural Science and Practice*, 2 (2), 26–31. doi: 10.15407/agrisp2.02.026.

Todoriuk, V. B., Hunchak, V. M. & Vasiv, R. O. (2018). Preclinical research of the experimental preparation “Ferosel T”. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 1 (1), 3–9. doi: 10.32718/ujvas1-1.01.

Tsynovyi, O. V. (2013). Vplyv dezinfektantiv na kliniko-biokhimichni ta hematolohichni pokaznyky kurchat-broileriv [Effect of disinfectants on clinical and biochemical and hematological indices of broiler chickens]. *Visnyk Poltavskoi derzhavnoi ahrarnoi akademii*, 4, 96–99 [in Ukrainian].