

7. Krivoshyia, P.Yu., Kot, L.B., & Romanko, M.V. (2014). Identyfikatsiya izolyatu virusu hrypu koney Zakhidnoho Polissya Ukrayiny [Identification of a horse flu virus isolate of Western Polesie of Ukraine]. *VIII Vseukr. nauk.-prakt. konf. molodykh vchenykh (October 16-17, 2014) – VIII All-Ukrainian Research Practice Conf. of Young Scientists.* (pp. 35-37). Kharkiv [in Ukrainian].

8. Busol, V.A., Mandygra, M.S., Galatiuk, O.E., Krivoshyia, P.Yu., & Samsoniuk, L.S. (1996). *Metodychni rekomendatsiyi po otsintsi immunoho statusu koney v normi ta za prykhovanoho perebihu infektsiynoyi anemiyi [Methodical recommendations for the evaluation of the immune status of horses in the normal state and in the hidden course of infectious anemia]*. Rivne [in Ukrainian].

УДК 619:615.5

DOI: 10.31073/vet_biotech36-13

НЕЧИПОРЕНКО О.Л., канд. вет. наук, e-mail: f_vet@ukr.net,

БЕРЕЗОВСЬКИЙ А.В., д-р вет. наук, e-mail: bav13@meta.ua,

ШКРОМАДА О.І., д-р вет. наук, e-mail: shkromada@gmail.com,

УЛЬКО Л.Г., д-р вет. наук, e-mail: larisau@ukr.net

Сумський національний аграрний університет

НИЧИК С.А., д-р вет. наук, проф., чл.-кор. НААН, e-mail: snychuk@gmail.com

Інститут ветеринарної медицини НААН

ОЦІНКА КУМУЛЯТИВНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТА РІВНЯ МЕТАБОЛІЗМУ ЗА ДІЇ НА ОРГАНІЗМ ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИН ДЕЗІНФІКУЮЧОГО ЗАСОБУ ADG

У роботі представлені результати досліджень з безпечності дезінфектанту ADG за його дії на організм лабораторних тварин. Дослідження кумулятивних властивостей дезінфектанту ADG проводили на білих щурах-самцях. Встановлено, що показники коефіцієнтів маси паренхіматозних органів тварин дослідної групи, яким задавали перорально дезінфектант ADG на 20 добу вказували на збільшення маси печінки на 23,8%, нирок – на 30,1% та селезінки – на 15,2% ($p < 0,001$). Результати проведених досліджень доводять слабо виражену кумулятивну активність дезінфектанту ADG із коефіцієнтом кумуляції 5,27 одиниці.

Ключові слова: дезінфікуючий засіб ADG, коефіцієнт маси внутрішніх органів, токсичність, маса тіла тварин.

Вступ. Недопущення розповсюдження потенційної інфекції у приміщеннях для птахів є одним з основних завдань дезінфекції. Збільшення кількості птахів на обмеженій території при використанні кліткових батарей призводить до виробничих стресів та збільшення мікробного забруднення у пташниках.

Дотримання чинних норм і правил гігієни та санітарії на виробництві є одним із основних чинників успішного ведення птахівництва. На жаль, нині в багатьох господарствах фермери приділяють недостатньо уваги санітарно-гігієнічному стану приміщень для утримання птиці. За недотримання санітарно-гігієнічних умов порушується баланс нормофлори в організмі птиці, збільшується кількість представників умовно-патогенної і патогенної мікрофлори в повітрі, на огорожувальних конструкціях приміщень та обладнанні. На фоні порушення умов утримання у птахів знижується загальна резистентність та виникають захворювання [1, 2].

Використання у ветеринарії комплексних дезінфектантів дає змогу охопити більш широкий спектр антимікробної активності та знизити ризик виникнення резистентності мікроорганізмів до дезінфікуючих засобів. Використання компонентів-синергістів в якості діючих речовин сприяє більшій ефективності дезінфектанту. Дезінфектант повинен мати низьку корозійну та високу антимікробну активність за його використання у пташниках з металевими клітками. Останнім часом часто використовуються четвертинні амонійні сполуки (ЧАС). Їх поділяють на аніонні, неіоногенні, амфолітні і катіонні (хлориду бензалконію). Механізм дії ЧАС полягає у припиненні або уповільненні процесів ділення нуклеусу мікробних клітин. При використанні ЧАС важливо дотримуватись необхідної концентрації і розчину, оскільки слабкий розчин може призвести до низького дезінфікуючого ефекту та спричинити формування резистентності до дезінфектанту у мікроорганізмів. Хлорид бензалконію, відомий як ВКС, є типом катіонних поверхнево-активних речовин [3, 4].

ПАР володіють здатністю утворювати плівку на поверхні стін, кліток і ін., яка діє як захисний бар'єр від проникнення мікроорганізмів [5].

Для проведення дезінфекції найчастіше використовують глутаровий альдегід, формальдегід бурштиновий альдегід та інші, які володіють антимікробними властивостями через здатність алкілувати аміно- та сульфгідрильні групи білків і порушувати їхній синтез. Глутаровий альдегід добре розчиняється у воді. Він має низьку корозійну активність по відношенню до гуми, металу та полімерів. Доведено, що глутаровий альдегід не канцерогенна речовина, на відміну від формальдегіду. Він проявляє високу антимікробну активність за поєднання з ЧАС. Глутаровий альдегід володіє більш високою спороцидною активністю, порівняно з формальдегідом. Глутаровий альдегід може застосовуватись для дезінфекції приміщень методом фумігації [6].

Для санації приміщень досить часто використовують етиловий та ізопропіловий спирти. Механізм дії спиртів полягає в денатурації білків у

мікробних клітинах. Спирти в концентрації 60–90% активні щодо бактерій, грибів і оболонкових вірусів. Недоліком спиртів є відсутність миючих властивостей та прологованого антимікробного ефекту. Також спирти спричинюють корозію металу та руйнування пластику [7].

Але до сучасних дезінфікуючих засобів існує цілий спектр вимог. Дезінфектант має бути ефективним проти вірусів, бактерій, мікроскопічних грибів. Також засіб має знищувати спороутворюючі мікроорганізми.

На ринку України пропонується багато різних дезінфікуючих засобів, які різняться за хімічними складовими та формою. Застосування таких дезінфектантів залежить від способів утримання птиці: на підлозі або у клітках. Зазвичай бройлерів утримують на підлозі, тому бажано застосовувати дезінфектанти, які мають здатність підсушувати підстилку. У випадку утримання курей-несучок використовують кліткові батареї, тому ліпше застосовувати рідкий дезінфектант. Оскільки проведення профілактичної дезінфекції виконується в присутності птахів, необхідно обирати дезінфектант ефективний і безпечний для макроорганізму.

Мета роботи. Визначення кумулятивних властивостей та рівня метаболізму у лабораторних тварин за застосування дезінфектанту ADG.

Матеріали і методи досліджень. Дослідження проводили впродовж періоду з 2019 по 2020 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 є багатокомпонентним і складається із глутарового альдегіду, хлориду бензалконію, додецилдиметиламонію хлориду, спирту ізопропілового у певних пропорціях.

Визначення токсичності дезінфектанту проводили на білих щурах тримісячного віку лінії W.G (Вістар) масою 180 ± 10 г, підібраних за принципом аналогів у дві групи по 15 щурів у кожній. Дослідження ступеня кумулятивної токсичності проводили тест-методом «субхронічної токсичності» за K.S. Lim зі співавторами у модифікації К.К. Сидорова [8, 9]. Тварини контрольної групи отримувала воду. За результатами попередніх досліджень встановлено, що за внутрішньошлункового введення концентрованого дезінфікуючого засобу ADG на білих щурах $DL_{50} = 3800$ мг/кг.

Щурам у дослідній групі шляхом внутрішньошлункового введення засіб ADG із розрахунку 380 мг/кг, що становило 1/10 DL_{50} , кожні 4 доби дозу

поступово збільшували в 1,5 рази. Під час проведення експерименту контролювали клінічний стан та загибель дослідних тварин. В залежності від дози дезінфектанту, розраховували коефіцієнт кумуляції за формулою, запропонованою Ю.С. Каганом і В.В. Станкевичем [10]:

$$K_{\text{кум}} = DL_{50\ n} : DL_{50\ 1},$$

де: $K_{\text{кум}}$ — коефіцієнт кумуляції, $DL_{50\ n}$ та $DL_{50\ 1}$ — середні смертельні дози за багаторазового та одноразового введення.

Сумарну середню дозу на одну дослідну тварину визначали за методом К.К. Сидорова [8].

По закінченню експерименту десяти тваринам з кожної групи проводили декапітацію з використанням ефірного наркозу. Проводили патологоанатомічний розтин, визначали коефіцієнти маси внутрішніх органів, відбирали зразки органів. Усі дослідження проводили з дотриманням правил «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей» [11]. Статистичну обробку результатів визначали за допомогою програмного забезпечення для Windows ОС: Microsoft Excel.

Результати досліджень та їх обговорення. Засіб ADG містить комплекс речовин, які забезпечують ефективність його дії на широкий спектр мікроорганізмів. Натомість необхідно встановити безпечні дози для проведення дезінфекції у присутності птахів (табл. 1).

При визначенні кумулятивних властивостей дезінфектанту ADG упродовж 12 діб загибелі тварин не спостерігали. Лабораторні тварини мали добрий апетит і були активні. Однак на 13 та 14 добу від початку введення розчину зареєстрували загибель одного щура, на 15 та 16 добу – двох щурів, які отримували дезінфектант в дозі 1282 мг/к. На 17 та 18 добу введення засобу ADG у дозі 1923 мг/кг загинуло по чотири тварини, на 19-20 добу – п'ять голів лабораторних тварин.

Результати кумулятивних властивостей дезінфектанту ADG, n = 15

Доба експерименту	Доза препарату, мг/кг	Кількість тварин, що вижили, гол	Кількість загиблих тварин, гол
1	380	15	0
2	380	15	0
3	380	15	0
4	380	15	0
5	570	15	0
6	570	15	0
7	570	15	0
8	570	15	0
9	855	15	0
10	855	15	0
11	855	15	0
12	855	15	0
13	1282	14	1
14	1282	14	1
15	1282	13	2
16	1282	13	2
17	1923	11	4
18	1923	11	4
19	1923	10	5
20	1923	10	5

Сумарна середня доза дезінфектанту ADG на одного щура за введення впродовж 20 діб поспіль становила 20040 мг/кг. $K_{\text{кум}} = 20040 : 3800 = 5,27$ одиниць.

Таким чином при дослідженні кумулятивних властивостей дезінфектанту ADG за тест-методом «субхронічної токсичності» встановлено, що коефіцієнт кумуляції становив 5,27 одиниці, що вказує на слабо виражені кумулятивні властивості [8].

Експериментальним шляхом нами встановлена токсичність дезінфектанту ADG на лабораторних тварин за тривалого застосування (табл. 2).

Таблиця 2

Результати кумулятивної дії при вивченні кумулятивних властивостей дезінфектанту ADG, n=15

Показники	Групи тварин	Термін проведення досліджень, доба		
		1	9-12	17-20
Маса тіла, г	контрольна	180,1±1,15	195,3±1,35	209,6 ±3,42
	дослідна	180,2±1,12	190,2±2,12	198,3±4,25*

Примітка: – *p<0,001 – результати вірогідні порівняно з контролем.

Експериментальними дослідженнями визначено, що застосування засобу ADG білим щурам у дозі 1923 мг/кг м.т. протягом 17–20 доби призвело до зниження маси тіла щурів у дослідній групі на 20,4%, однак видимих ознак інтоксикації та загибелі тварин не спостерігали. На дев'яту та дванадцятую добу експерименту тварини зберігали апетит, поведінкова реакція адекватна, відображала нормальний функціональний стан центральної нервової системи. На 20-ту добу у дослідної групи щурів у спостерігали пригнічений стан, волосяний покрив не блискучий, скуйовджений; консистенція калу рідка; зменшення маси тіла порівняно зі станом контрольної групи.

Зміна коефіцієнтів маси окремих внутрішніх органів є показником, який вказує на рівень метаболізму в організмі тварин при інтоксикації. Результати дослідження коефіцієнтів маси внутрішніх органів білих щурів за вивчення кумулятивної токсичності дезінфектанту ADG подано у таблиці 3.

Таблиця 3

Коефіцієнти маси внутрішніх органів білих щурів за тривалого застосування дезінфектанту ADG, n=15

Органи	Групи тварин	Термін проведення досліджень, доба		
		1	9-12	17-20
Серце	контрольна	3,96±0,45	3,84±0,45	3,57±0,45
	дослідна	3,90±0,36	3,83±0,45	3,45±0,45
Легені	контрольна	7,95±0,25	7,55±0,69	8,20±0,57
	дослідна	8,02±0,67	8,56±0,52	8,14±0,68
Печінка	контрольна	37,59±0,32	38,13±0,16	36,45±38
	дослідна	38,10±0,56	40,53±0,67	45,15±0,29*
Селезінка	контрольна	4,75±0,72	4,80±0,35	3,96±0,41
	дослідна	4,97±0,34	4,16±0,45	4,67±0,58*
Нирки	контрольна	7,23±0,12	6,37±0,18	6,24±0,21
	дослідна	6,84±0,15	6,87±0,22	8,12±0,35*

Примітка: *p<0,001 – результати вірогідні порівняно з контролем.

Експериментально встановлено, що коефіцієнти маси серця та легень тварин дослідної групи не відрізнялися від величин контрольної групи. Показники коефіцієнтів маси паренхіматозних органів тварин дослідної групи на 17–20 добу вказували на збільшення маси печінки на 23,8%, нирок – на 30,1% та селезінки – на 15,2% ($p < 0,001$), порівняно до контролю. Отримані результати вказують на велике навантаження на вище згадані органи тварин за тривалого застосування засобу ADG.

При патологоанатомічних дослідженнях тварин контрольної групи після їхньої декапітації на 20 добу встановлено, що стан печінки залишався у нормі, колір був однорідний світло-коричневий, за консистенцією печінка була пружною, на розрізі – структура збережена. У щурів дослідної групи, яким вводили перорально дезінфектант ADG спостерігали збільшення печінки, напруження капсули, колір не однорідний, смугастий. Результати патологоанатомічних досліджень показали, що стінки очеревини гладкі, блідо-рожеві, блискучі, помірно зволожені; парієтальний та вісцеральний листки плеври гладенькі, блідо-рожеві, блискучі, не мають нашарувань та випоту; тканина легень рожева, проте мала ознаки гіперемії, без ушкоджень, еластична; у перикарді між вісцеральним та парієтальним листками ексудат відсутній, у міокарді та ендокарді змін не виявлено.

Висновки та перспективи подальших досліджень:

1. Встановлено, що дезінфектант ADG володіє слабо вираженою кумулятивною активністю з коефіцієнтом кумуляції 5,27 одиниці.

2. Дезінфектант ADG спричиняв токсичний вплив на організм тварин у великих дозах, який проявлявся вірогідним зниження маси тіла лабораторних тварин протягом 20 діб; вірогідним збільшенням коефіцієнтів маси кровотворних органів – печінки на 23,8% і селезінки – на 15,2% та маси нирок – на 30,1% ($p < 0,001$), порівняно із аналогічними показниками у тварин контролю.

Перспективи подальших досліджень полягає у плануванні досліджень з вивчення побічної дії дезінфікуючого засобу ADG на організм лабораторних тварин.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Фотіна Г.А. Визначення токсичності препарату «Бі-дез» для дезінфекції птахівничих об'єктів / Г.А. Фотіна // Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. Ґжицького. – Львів, 2014. – Т. 16, № 2(1). – С. 340–347.

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

3. Evaluation of pulmonary toxicity of benzalkonium chloride and triethylene glycol mixtures using in vitro and in vivo systems / D. Kwon, Y.M. Lim, J.T. Kwon et al. // Environmental toxicology. – 2019. – 34(5). – P. 561–572. DOI:10.1002/tox.22722.

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

5. Disinfectant choices in veterinary practices, shelters and households: ABCD guidelines on safe and effective disinfection for feline environments / D.D. Addie, C. Boucraut-Baralon, H. Egberink et al. // Journal of Feline Medicine and Surgery. – 2015. – 17(7). – P. 594–605. DOI:10.1177/1098612X15588450.

6. Effectiveness of aldehyde disinfectant against the causative agents of tuberculosis in domestic animals and birds / A.P. Paliy, K.V. Ishchenko, M.V. Marchenko et al. // Ukrainian Journal of Ecology. – 2018. – 8(1). – P. 845–850. DOI:10.15421/2018_283.

7. Фотіна Т.І. Дезінфектант Бі-дез™ для дезінфекції птахівничих приміщень яєчного напрямку / Т.І. Фотіна, Г.А. Фотіна, І.А. Олефір // Вісник Сумського національного аграрного університету. – Суми, 2014. – Вип. 6. – С. 77–81.

8. Сидоров К.К. О некоторых методах количественной оценки кумулятивного эффекта / К.К. Сидоров // Токсикология новых промышленных химических веществ. – 1967. – Вып. 9. – Л.: Медицина. – С. 19–27.

9. Lim K.S. A method for the evaluation of cumulation and tolerance by the determination of acute and subchronic median effective doses / K.S. Lim, K.G. Rink, H.G. Glass // Arch. Intern. Pharmacodyn. Ther. – 1961. – Vol. 130. – P. 336–353.

10. Коцюмбас І.Я. Бактеріологічні властивості дезінфікуючого засобу Аеросан / І.Я. Коцюмбас, О.Л. Тішин, Р.В. Хом'як // Наук.-техн. бюл. ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок. – Львів, 2012. – Вип. 13. – № 3, 4. – С. 211–214.

11. СЕС (The Council of the European Communities). 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. – 2010. – L 276. – P. 33–79. Mode of access: <http://data.europa.eu/eli/dir/2010/63/oj>.

ОЦЕНКА КУМУЛЯТИВНЫХ СВОЙСТВ И УРОВНЯ МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ОРГАНИЗМ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ДЕЗИНФИЦИРУЮЩЕГО СРЕДСТВА ADG / Нечипоренко А.Л., Березовский А.В., Шкромада О.И., Улько Л.Г., Нычик С.А.

В работе представлены результаты исследований по безопасности дезинфектанта ADG при его воздействии на организм лабораторных животных. Исследование кумулятивных свойств дезинфектанта ADG проводили на белых крысах-самцах. Установлено, что показатели коэффициентов массы паренхиматозных органов животных опытной группы, которым задавали перорально дезинфектант ADG на 20 сутки указывали на увеличение массы печени на 23,8%, почек – на 15,2% ($p < 0,001$) на 30,1% и селезенки – на 15,2% ($p < 0,001$) Результаты проведенных исследований доказывают слабо выраженную кумулятивную активность дезинфектанта ADG с коэффициентом кумуляции 5,27 единицы.

Ключевые слова: дезинфицирующее средство ADG, коэффициент массы внутренних органов, токсичность, масса тела животных.

ASSESSMENT OF ADG DISINFECTANT CUMULATIVE AND METABOLIC RATE EFFECT IN LABORATORY ANIMALS / Nechyporenko O., Berezovskiy A., Shkromada O., Ulko L., Nychyk S.A.

Introduction. The ADG disinfectant contains glutaraldehyde, benzalkonium chloride, dodecyldimethylammonium chloride, isopropyl alcohol in certain proportions. Preventive disinfection is performed in the poultry farms, therefore it is necessary to determine the safety of the disinfectant to the macroorganism.

The goal of the work. Determination of ADG disinfectant cumulative and metabolism rate effect on the organism of laboratory animals.

Materials and methods. White rats were used for toxicity determination. Animals of three-month age weighing 180-200 g (Wistar line) were selected in two groups experimental and control of 15 rats each. Studies of the level of cumulative toxicity were performed using “Subchronic Toxicity” by K.S. Lim and co-authors method in K.K. Sidorov modification. The experimental group received ADG disinfectant orally by 380 mg/kg of body weight of the rat or 1/10 DL50. Every 4 days the dose was gradually increased by 1.5 times. During the experiment, the clinical condition and death of experimental animals were monitored.

Results of research and discussion. It was experimentally determined that the LD50 of ADG disinfectant per rat used for 20 days was 20040 mg/kg. It is proved that the ADG disinfectant has a weak cumulative effect with a cumulation coefficient of 5.27 units. The tests on white rats showed that solution of disinfectant ADG demonstrates weak cumulative peculiarities. On the 20th day the animals had an appetite, normal functional state of the central nervous system. The shape of liver was enlargement with tension of the capsule, the color was uneven.

Conclusions and prospects for further research. ADG disinfectant caused toxic effects on animals in high doses, which was manifested by a significant decrease in body weight of laboratory animals within 20 days; significant increase in the coefficients of mass of hematopoietic organs, such as liver – by 23.8%, spleen – by 15.2% and mass of kidneys by 30.1% ($p < 0.001$), compared with similar indicators in control group. The ADG side effects to organism of laboratory animals is under our study.

Keywords: ADG disinfectant, internal organ mass index, toxicity, animal body weight.

REFERENCES

1. Fotina, G.A. (2014). Vyznachennya toksichnosti preparatu “Bi-dez” dlya dezinfektsii ptakhivnichikh ob'ektiv [Determination of the toxicity of the drug “Bi-des” for the disinfection of poultry objects]. *Naukoviy visnik Lvivskogo natsionalnogo universitetu veterinarnoi meditsini ta biotekhnologiy im. Gzhitskogo – Scientific Bulletin of S. Gzhitskyi Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies*, 16, 2(1), 340-347 [in Ukrainian].
2. 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.
3. Kwon, D., Lim, Y.M., Kwon, J.T., Shim, I., Kim, E., Lee, D.H., et al. (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. <http://doi.org/10.1002/tox.22722>.
4. 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. <http://doi.org/10.5620/eaht.e2019009>.

5. Addie, D.D., Boucraut-Baralon, C., Egberink, H., Frymus, T., Gruffydd-Jones, T., Hartmann, K., et al. (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. <http://doi.org/10.1177/1098612X15588450>.
6. 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. http://doi.org/10.15421/2018_283.
7. Fotina, T.I., Fotina, G.A., & Olefir, I.A. (2014). Dezinfektant Bi-dezTM dlya dezinfektsii ptakhivnichikh primishchen yaiechnogo napryamku [Disinfectant Bi-desTM for disinfection of poultry houses of the egg farming]. *Visnik Sumskogo natsionalnogo agrarnogo universitetu – Bulletin of Sumy National Agrarian University*, 6, 77-81 [in Ukrainian].
8. Sidorov, K.K. (1967). O nekotoryih metodah kolichestvennoy otsenki kumulyativnogo effekta [On some methods for quantifying the cumulative effect]. *Toksikologiya novyih promyishlennyih himicheskikh veschestv – Toxicology of new industrial chemicals*. (Vol. 9). L.: Meditsina [in Russian].
9. Lim, K.S., Rink, K.G., & Glass, H.G. (1961). A method for the evaluation of cumulation and tolerance by the determination of acute and subchronic median effective doses. *Arch. Intern. Pharmacodyn. Ther.*, 130, 336-353.
10. Kotsiumbas, I.Ya., Tishyn, O.L., Khomiak, R.V. (2012). Bacteriological properties of Aerosan disinfectant [Bakteriologichni vlastyvoli dezinfikuiuchoho zasobu Aerosan]. *Nauk.-tekhn. biul. DNDKI vetpreparativ ta kormovykh dobavok – Scientific and technical bulletin of the SSRCI of Veterinary Medicinal Products and Feed Additives*, 13, No. 3, 4, 211-214 [in Ukrainian].
11. 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*, L 276, 33-79. Retrieved from <http://data.europa.eu/eli/dir/2010/63/oj>.