

УДК:619.22.28:614.48:615.91

DOI: 10.31073/onehealthjournal2024-II-02

ВИЗНАЧЕННЯ ПАРАМЕТРІВ ТОКСИЧНОСТІ БІОЦИДНОГО ЗАСОБУ «ЙОДОСАН» НА МОДЕЛІ ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИН

***Бучковська Г. А.^{1,3}** (ORCID ID 0009-0007-4449-614X), **Чечет О. М.²** (ORCID ID 0000-0001-5099-5577), **Коваленко В. Л.¹** (ORCID ID 0000-0002-2416-5219), **Віщур О. І.³** (ORCID ID 0000-0002-2416-5219), **Горбатюк О. І.¹** (ORCID ID 0000-0002-5316-6122), **Баранов В. С.¹** (ORCID ID 0009-0004-2372-1326), **Захарін С. В.⁴** (ORCID ID 0000-0002-1263-8170), **Асанова М. Р.¹** (ORCID ID 0009-0006-8905-5025)

1 – Державний науково-дослідний інститут з лабораторної діагностики та ветеринарно-санітарної експертизи, м. Київ, Україна;

e-mail: *galina.buchkovska11@gmail.com;

2 – ГО «Інститут Єдиного Здоров'я», м. Харків, Україна

3 – Інститут біології тварин НААН, м. Львів, Україна;

4 – Державна служба України з питань безпечності харчових продуктів та захисту споживачів, м. Київ, Україна.

Резюме. У статті наведені результати лабораторних досліджень показників гострої токсичності, сенсibiliзуючої та подразнювальної дії за умов впливу біоцидного засобу «Йодосан» на основі йоду та молочної кислоти на моделі лабораторних тварин. Визначали показники гострої токсичності на клінічно здорових білих мишах. Препарат «Йодосан» вводили тваринам одноразово внутрішньошлунково (зондом) та інгаляційно (обробка кліток). Дослідження подразнювальної та сенсibiliзуючої дії препарату «Йодосан» у різних концентраціях проводили на окремих групах клінічно здорових мурчаків шляхом щоденного нашкірного нанесення на спину та боки впродовж 30 днів та експозиції шляхом занурення хвостів тварин у аналогічних концентраціях впродовж 30 хв. У експерименті використовували сучасні гуманні методи догляду та використання лабораторних тварин. Визначено, що за одноразового внутрішньошлункового введення біоцидного засобу «Йодосан» середня летальна доза (LD_{50}) для білих мишей становила 5515,0 мг/кг маси тіла. Доведено, що препарат «Йодосан» у формі 0,3 % розчину проявляє тимчасову подразнювальну і сенсibiliзуючу дію та не має негативного впливу на показники кровотворення в організмі білих мишей. Отже, за підсумком результатів досліджень визначено, що препарат «Йодосан» не володіє кумулюючими та сенсibiliзуючими властивостями, не чинить подразнювальної та шкірно-резорбтивної дії, не спричинює змін показників гемопоезу та не проявляє супресивну дію щодо росту і розвитку тварин, що вказує на екологічну безпечність та нешкідливість дослідного експериментального біоцидного засобу.

Ключові слова: біоцидний засіб, концентрація, токсичність, лабораторні тварини, подразнюючі та сенсibiliзуючі властивості.

Вступ. Засоби профілактики у ветеринарній медицині займають головне місце. Тому пошук нових біоцидних засобів, які володіють превентивною дією, такі як йод, не тільки не втратив актуальності, але і розширив напрями застосування (Palii, 2011; Zavorodnii et al., 2013; Kovalenko et al., 2022; Chechet et al., 2022).

Дія багатьох біоцидних засобів, за механізмом дії, на мікроорганізми обумовлюється їх взаємодією з протеїнами, ензимними та іншими системами мікробної

клітини, зрештою викликають її загибель (Berezovsky et al., 2007; Adil et al., 2011; Chechet et al., 2022).

Йод найстаріший бактерицидний засіб. Він має виражену бактерицидну дію, проникаючи всередину мікробної клітини, впливає на сульфгідрильні ділянки ензимів та протеїнів, викликає їх коагуляцію, впливаючи на цитоплазму та клітинну стінку мікроорганізму, що призводить її загибель. Відомо, що препарати групи йоду мають високу бактерицидну, фунгіцидну, віруліцидну та спороцидну дію (Kovalenko et al., 2014; Jones et al., 2018).

Досліджуючи проблеми токсичності за використання засобів, які містять йод, було встановлено, що при взаємодії йоду з спиртами та органічними носіями зростає бактерицидний ефект композиції, підвищується стійкість, знижується алергічний і токсичний вплив на біологічну систему (Addie et al., 2015; Ponomarenko et al., 2018).

Механізм дії для органічних кислот, оснований на зміні поверхневого натягу води й порушенні клітинної мембрани. Швидкість відмирання бактерій визначається швидкістю проникнення двох речовин всередину клітини і швидкістю власне відмирання клітини в результаті порушення метаболізму (Gebel et al., 2013; Ponomarenko et al., 2020).

На даний час проводиться удосконалення та впровадження біоцидного засобу «Йодосан», створеного з комплексу йоду та молочної кислоти, який виявляє ефективну фунгіцидну та бактерицидну дію щодо грампозитивної та грамнегативної мікрофлори (Buchkovska et al., 2023).

Тому дослідженнями гострої токсичності необхідно довести, що засіб «Йодосан», за рахунок діючих речовин, які розпадаються на хімічно нейтральні речовини володіє низькою токсичністю, тривалістю дією та мінімально негативним впливом на екологію, людину та тварин.

Мета роботи. Визначення параметрів гострої токсичності та встановлення безпечної концентрації біоцидного засобу «Йодосан» на моделі лабораторних тварин.

Матеріали і методи досліджень. Дослідження проводили згідно загально-прийнятих методик (Kotsyumbas et al., 2006; SOU, 2011; Vlizlo et al., 2014). У досліді застосовували біоцидний засіб «Йодосан» на основі йоду та молочної кислоти.

Були проведені доклінічні випробування розробленого біоцидного засобу з визначення гострої токсичності, виявлення його нешкідливої дії за одноразового введення в організм лабораторних тварин і встановлення максимально толерантних, а також токсичних і смертельних доз та вивчення морфологічних показників периферичної крові тварин за його впливу (SOU, 2011; Vlizlo, 2012).

При вивченні гострої токсичності препарату «Йодосан» за принципом аналогів підбирали 6 дослідних та одну контрольну групи білих мишей, масою (20 – 25) г, (3 – 4)-тижневого віку по 10 голів в кожній групі. Обрахунок результатів проводили за адаптованим та рекомендованим для хімічних засобів методом Г. Кербера (Kotsyumbas et al., 2010; SOU, 2011).

Дослід по визначенню параметрів гострої токсичності тривав 15 діб. Протягом досліді спостерігали за поведінкою тварин, фіксували кількість загиблих в кожній групі. Проводили патолого-анатомічний розтин загиблих мишей.

Подразнювальну та сенсibiliзуючу дію препарату «Йодосан» вивчали на двох дослідних і одній контрольній групах мурчаків по дві особини у кожній групі масою тіла (340–380) г. Шкірно-резорбтивну дію досліджуваного засобу вивчали на білих мишах масою (20 – 25) г, шкіра яких не мала видимих ознак патології. Гематологічні показники периферичної крові мишей досліджували загально прийнятих методів (SOU, 2011; Vlizlo, 2012).

Усі втручання та забій тварин проводили із дотриманням вимог «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та

наукових цілей» (Strasbourg, 1986) та «Положення про захист хребетних тварин, яких використовують в наукових експериментах» (Buckmaster, 2012).

Результати впливу летальних та робочих доз біоцидного засобу «Йодосан» на організм білих мишей вивчали за проведення патологоанатомічних досліджень шляхом розтину за загально-прийнятими методами (Zharov et al., 2003; Kovalenko, 2014; Chechet et al., 2022).

Результати та їх обговорення. При дослідженні показників неспецифічної резистентності за впливу біоцидного засобу «Йодосан» було встановлено максимально толерантні, токсичні та смертельні дози засобу.

На протязі дослідного терміну в першій групі всі тварини залишились живими. В другій групі загинула 1 миша; в третій – 3; в четвертій – 4; в п'ятій – 7; в сьомій загинули всі тварини відповідно. В контрольній групі всі миші залишились живими. За введення засобу в травний тракт білих мишей у відповідних концентраціях, було відмічено, що загибель тварин спостерігалася на 10-ту добу від початку досліду. Загибель мишей у дослідних групах залежала від дози.

Дози препарату для заключного етапу підбирали з умовою, щоб найнижча доза не викликала загибелі мишей, а найвища б 100 % загибель, поміж ними було не менше 10 проміжних дози, що викликали б загибель більше і менше 50 % мишей. Результати досліджень наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

**Визначення LD₅₀ за дії біоцидного засобу «Йодосан» по Керберу,
мг/кг маси тіла ($M \pm m$; n=10)**

№ п/п	Доза препарату	Загинуло		Вижило		Am(LD ₅₀)
		голів	відсоток	голів	відсоток	
1	100,00	0	0	10	100	5145±12,67
2	1000,00	1	10	9	90	5150±31,50
3	2000,00	3	30	7	70	5300±22,70
4	3000,00	4	40	6	60	5600±30,21
5	4000,00	7	70	3	30	5900±23,60
6	5000,00	8	80	2	20	6000±32,14*
7	6000,00	10	100	0	0	
сума		33	47,7	37	52,9	33095
LD ₅₀						5515,0±21,65

Примітка. *P≤0,05 – різниця вірогідна при порівнянні із початковими даними до проведення обробки препаратом.

При вивченні кумулятивних властивостей біоцидного засобу «Йодосан» за його застосування білим мишам спостерігалася повна збереженість лабораторних тварин без зміни поведінки чи то будь-яких функціональних особливостей. Також, про безпечність впливу біоцидного засобу «Йодосан» на організм свідчили результати вивчення проведеного патологоанатомічного розтину забитих тварин по закінченню дослідження. Патологоанатомічних дослідження не показали будь-яких кумулятивних властивостей щодо біоцидного засобу «Йодосан».

Подразнюючі властивості біоцидного засобу «Йодосан» вивчали на вибритій шкірі мурчаків. Робочі розчини засобу «Йодосан» застосовували в 0,3; 0,5; 1,0 %

концентраціях. Контрольним тваринам замість препарату застосовували дистильовану воду.

За результатами експерименту встановлено, що робочі розчини біоцидного засобу «Йодосан» не викликали подразнення шкіри чи будь-яких інших органів та тканин, що засвідчувало відсутність подразнювальної дії та негативного впливу на організм лабораторних тварин.

Під час вивчення сенсibiliзуючої дії біоцидного засобу «Йодосан» за клінічними показниками у дослідних тварин встановлено, що тільки в перші хвилини після аплікації розчину мурчаки робили спроби лизати оброблену ділянку шкіри, через деякий час заспокоювались і поведінка залишалася адекватною. Поверхня ділянки шкіри обробленої дослідним біоцидом протягом 2-ох год мала незначну гіперемію. Після змивання біоцидного засобу «Йодосан» водою не було виявлено пошкоджень шкіри, набряків, гіперемії.

Таким чином, аналіз результатів експерименту показав, що препарату «Йодосан» у 10-кратній концентрації не чинить подразнювальної і сенсibiliзуючої дії, біоцид не проявляє кумулюючих властивостей.

При вивченні шкірно-резорбтивної дії біоцидного засобу «Йодосан» на білих мишах протягом 15 діб, результати досліджень показали, що 0,3; 0,5 та 1,0 % розчини біоциду при 2-годинному щоденному контакті зі шкірою хвоста тварин не викликали жодних змін зі сторони шкіряного покриву, що вказувало на відсутність токсичної дії дослідного препарату на живі об'єкти.

Аналіз результатів досліджень показав, що у всіх дослідних групах білих мишей жива маса тіла достовірно не відрізнялась від тварин контрольної групи.

Отже, біоцидний засіб «Йодосан» не спричинює шкідливого впливу на живі об'єкти під час обробки розчином протягом 30 діб. Клінічні показники (загальний стан, температура) у білих мишей усіх груп – дослідних і контрольної знаходилися в межах норми.

Були проведені патологоанатомічні дослідження лабораторних мишей при застосуванні робочих та летальних доз біоцидного засобу «Йодосан». У білих мишей за впливу летальних доз засобу на розтині було виявлено: в бронхах піниста рідина; легені трохи гіперемійовані, при розрізі з них виділялася рідина із пухирцями повітря; селезінка – темно-червоного кольору, дряблої консистенції, збільшена у розмірах; слизова оболонка фундальної і пілоричної частин шлунку та тонкої кишки яскраво-червоного кольору з набряком; травні маси шлунку і тонкій кишці відсутні. У товстій кишці змін не виявлено. Нирки дряблої консистенції темно-червоного кольору із слабо вираженою межею між кірковим та мозковим шарами. Краї печінки мали округлені форми, консистенція дрябла, спостерігалось чередування блілих ділянок органу із темно-вишневими. При дослідженні серця виявлено стоншення міокарду та атрофію міокардіоцитів; судини селезінки переповнені кров'ю.

При розтині забитих мишей дослідної групи при застосуванні робочих доз біоцидного засобу «Йодосан» та контрольної групи – патологоанатомічних змін не виявлено.

За аналізом результатів проведених досліджень було встановлено, що робочі розчини біоцидного засобу «Йодосан» в дозах LD₅₀ не призводили щодо патологоанатомічних змін в органах і тканинах лабораторних тварин. Середнє статистичне LD₅₀ по семи дослідних групах за методом Кербера склало 5515,0 мг/кг маси тіла. Ступінь токсичності їх при внутрішньошлунковому введенні відповідала 4 групі – малотоксичні речовини (5000–15000 мг/кг маси тіла). За застосування летальних доз препарату «Йодосан» загибель тварин наступала від легеневої недостатності через набряк легень. Отже, за ступенем небезпечності препарат «Йодосан» можна віднести до 4 класу.

Проведеними дослідженнями встановлено, що 0,3 % концентрація біоцидного засобу «Йодосан» за умов перорального введення в дозі 1 см³, не спричиняла видимих патологоанатомічних змін у білих мишей при розтині після їх евтаназії, що свідчило про низьку токсичність та нешкідливість препарату при застосуванні в робочих концентраціях.

Нами проведені дослідження стану системи периферичної крові білих мишей за обробки 0,5 % розчином біоцидного засобу «Йодосан», результати яких наведені у таблиці 2. Аналіз результатів морфологічних досліджень периферичної крові білих мишей за обробки 0,5 % розчином біоцидного засобу «Йодосан» показали, що початкові гематологічні показники у тварин дослідної та контрольної груп знаходилися в межах норми.

Як показали дослідження, значення вмісту загального гемоглобіну та кількості еритроцитів залишалися у білих мишей обох груп в межах фізіологічної норми до кінця терміну досліджень.

Вміст лейкоцитів у білих мишей дослідної групи через 3 год за обробки біоцидним засобом «Йодосан» вірогідно зростав проти початкового показника на 10,8 % відповідно ($P<0,01$), що вказує на реактивність організму та виникнення медикаментозного лейкоцитозу. Не зважаючи на вірогідне зростання вмісту лімфоцитів ($P<0,05$), кількість еритроцитів залишалася в межах фізіологічних значень показника, що свідчить про активацію лейкопоетичного апарату та поступання в периферичну кров лейкоцитів із кров'яного депо через судинну реакцію організму на біоцид.

Таблиця 2

Морфологічні показники периферичної крові мишей у динаміціза обробки 0,5 % розчином біоцидного засобу «Йодосан» ($M\pm m$; $n=10$)

Показник	Контрольна група	Дослідна група			
		До проведення обробки препаратом	За умов обробки препаратом через:		
			3 год	7 діб	14 діб
Еритроцити, Т/л	8,4 $\pm$ 0,2	8,3 $\pm$ 0,1	8,5 $\pm$ 0,3	8,3 $\pm$ 0,3	8,2 $\pm$ 0,2
Лейкоцити, Г/л	11,3 $\pm$ 0,4	11,1 $\pm$ 0,3	12,3 $\pm$ 0,5*	12,7 $\pm$ 0,1*	12,9 $\pm$ 0,3
Гемоглобін, г/л	105,0 $\pm$ 2,3	106,0 $\pm$ 3,0	106,0 $\pm$ 2,4	107,3 $\pm$ 2,7	105,0 $\pm$ 2,1
Лейкограма:					
базофіли	1,0 $\pm$ 0,2	1,0 $\pm$ 0,1	2,0 $\pm$ 0,1	1,0 $\pm$ 0,1	0
еозинофіли	3,0 $\pm$ 0,3	2,0 $\pm$ 0,3	4,0 $\pm$ 0,1*	4,0 $\pm$ 0,1	4,0 $\pm$ 0,1
Нейтрофіли:					
мієлоцити	-	-	-	-	-
юні	-	-	-	-	-
паличкоядерні	5,0 $\pm$ 0,1	4,0 $\pm$ 0,6	3,0 $\pm$ 0,2	3,0 $\pm$ 0,5	3,0 $\pm$ 0,4
сегментоядерні	28,0 $\pm$ 2,0	27,0 $\pm$ 1,4	28,4 $\pm$ 1,4	27,9 $\pm$ 1,6	27,8 $\pm$ 1,6*
лімфоцити	68,1 $\pm$ 0,6	69,0 $\pm$ 0,5	67,9 $\pm$ 0,4**	68,0 $\pm$ 0,2	69,0 $\pm$ 0,6
моноцити	2,0 $\pm$ 0,1	2,0 $\pm$ 0,1	2,0 $\pm$ 0,11	2,4 $\pm$ 0,1**	2,2 $\pm$ 0,2

Примітка: * - $P<0,05$, ** - $P<0,01$ – різниця вірогідна при порівнянні із початковими показниками тварин до проведення обробки препаратом.

SECTION 2

Крім того, на цей період часу миші дослідних груп відповідали на вплив біоцидного препарату алергічною реакцією, що було засвідчено вірогідним зростанням кількості еозинофілів ($P < 0,05$) в 2,0 рази в порівнянні із початковими показниками відповідно.

Всі встановлені морфологічні зміни в периферичній крові білих мишей за обробки 0,5 % розчином біоцидного засобу «Йодосан» носили тимчасовий характер так, як аналогічні дослідження стану периферичної крові через 7 діб після застосування біоциду показали, що всі показники знаходилися в межах норми та залишалися такими до закінчення терміну дослідження.

Отже, результати морфологічних досліджень периферичної крові білих мишей обох груп через 14 діб після застосування біоцидного засобу «Йодосан» засвідчували, що всі показники функціонального стану периферичної крові знаходилися в нормі, що вказувало на безпечність та не токсичність біоцидного засобу «Йодосан».

Фізіолого-морфологічна оцінка дії препаратів відіграє важливу роль у прогнозі побічних впливів на організм людей, лабораторних і сільськогосподарських тварин (таблиця 3).

Таблиця 3

Інтегральна оцінка поведінкових параметрів білих мишей за умов застосування біоцидного засобу «Йодосан» ($M \pm m$; $n=5$; час вимірювання 5 хв)

Показник	Дослідна група	Контрольна група
Температура тіла, °C	38,2 $\pm$ 0,34	38,3 $\pm$ 1,13
Горизонтальна рухова активність	30,1 $\pm$ 1,25	30,9 $\pm$ 1,13
Вертикальна рухова активність	17,0 $\pm$ 1,1	17,0 $\pm$ 1,2
«Нирковий рефлекс»	12,0 $\pm$ 1,02	12,0 $\pm$ 1,11
Інтегральна активність	64,0 $\pm$ 2,1	64,2 $\pm$ 1,3

Зміна поведінки, маси тіла (зменшення) дослідних тварин, порівняно з контролем, є дуже важливим показником, порушення якого свідчить про ступінь пошкодження органів і певних функцій організму. Отже, внаслідок інтегрального оцінювання поведінкових параметрів білих мишей при застосуванні «Йодосан» змін температури тіла, горизонтальної, вертикальної, інтегральної активності та показника «ниркового рефлексу» між дослідними та контрольною групами не встановлено.

Зміна маси тіла (зменшення) дослідних тварин, порівняно з контролем, є дуже важливим показником, порушення якого свідчить про ступінь пошкодження органів і певних функцій організму. В результаті експериментальних досліджень встановлено, що на 14-ту добу після застосування препарату різниці в інтенсивності росту білих мишей не виявлено (таблиця 4). Тварини активно поїдали як основний раціон, так і кормову добавку. Так, у дослідній групі мишей інтенсивність приросту живої маси на 14-ту добу спостережень складала 0,069 $\pm$ 0,003 проти 0,068 $\pm$ 0,001 мг у контролі.

Середня жива маса однієї голови у дослідній групі на 30-ту добу спостережень складала 18,1 $\pm$ 0,59 г проти 18,2 $\pm$ 0,84 у контролі. Інтенсивність росту живої маси у дослідній групі складала 0,09 $\pm$ 0,004 мг проти 0,081 $\pm$ 0,003 мг у контролі. Збільшення інтенсивності росту живої маси однієї голови складала 10 % ($p < 0,05$) відповідно.

Спостереження проводили до 60-ї доби включно, тобто ще 30 діб після завершення застосування засобу «Йодосан». При цьому було встановлено, що середня жива маса однієї голови у дослідній групі складала 23,1 $\pm$ 1,04 г проти 24,0 $\pm$ 1,04 г у контролі. Інтенсивність росту живої маси у дослідній групі складала 0,12 $\pm$ 0,004 мг проти 0,10 $\pm$ 0,003 мг у контролі. Збільшення інтенсивності росту живої маси однієї голови у середньому становило 17,0 % відповідно.

Вивчення маси внутрішніх органів білих мишей показало, що вірогідної різниці у масі тимусу, печінки, селезінки, щитоподібної залози та нирок між дослідними та контрольними тваринами не встановлено. За фізіологічним станом дані внутрішні органи були в нормі.

Слід відзначити, що дослідні тварини добре вживали корм, воду. Поведінка дослідних тварин відповідала фізіологічній нормі (рухливі, активні).

Результати досліджень узгоджуються з такими дослідженнями інших науковців (Bidra at al., 2020; Steins at al., 2023) про ефективні та безпечні застосування препаратів йоду та його композицій з іншими діючими речовинами у медицині.

Таблиця 4

Жива маса білих мишей та маса внутрішніх органів тварин за умов застосування біоцидного засобу «Йодосан» ($M \pm m$; $n=10$)

Показник	Термін досліджень, доба						
	Початок досліджу	14	%	30	%	60	%
Збереженість	—	—	100	—	100	—	100
Жива маса тварин, г	$15,9 \pm 0,85$ $16,1 \pm 0,64$	$17,1 \pm 0,44$ $16,9 \pm 0,55^*$	—	$18,1 \pm 0,59$ $18,2 \pm 0,84^*$	— 5,5	$23,1 \pm 1,03$ $24,0 \pm 1,04^*$	4,0
Інтенсивність росту, мг	—	$0,069 \pm 0,003$ $0,068 \pm 0,001$	—	$0,09 \pm 0,004$ $0,081 \pm 0,003^*$	— 21,2	$0,10 \pm 0,003$ $0,12 \pm 0,004$	10,0
Маса тимусу, мг	—	—	—	—	—	$31,0 \pm 3,0$ $32,0 \pm 2,3$	—
Печінка, г	—	—	—	—	—	$1,12 \pm 0,04$ $1,12 \pm 0,05$	—
Селезінка, г	—	—	—	—	—	$0,18 \pm 0,03$ $0,19 \pm 0,02$	—
Щитоподібна залоза, мг	—	—	—	—	—	$4,1 \pm 0,05$ $4,0 \pm 0,06$	—
Нирки, г	—	—	—	—	—	$0,13 \pm 0,07$ $0,13 \pm 0,03$	—

Примітки. Чисельник – контроль; знаменник – дослід; * $p < 0,05$

Встановлено науковцями та підтвердили наші дослідження, що мікробна контамінація повітря знижується втричі-вчетверо за застосування препаратів на основі молочної кислоти та їх композицій. Більше виражено виявлена їх бактерицидну дію на коліформи та мікроміцети. Птахи групи, які отримувала молочну кислоту, додавали на добу на 30 г більше до кінця періоду відгодівлі (Tsai at al., 2022; Chechet and Kovalenko, 2022; Wilkinson at al., 2023).

Отже, в результаті експериментальних досліджень встановлено, що застосування біоцидного засобу «Йодосан» не викликало побічних явищ. Температура тіла лабораторних тварин була у нормі, білі миші не відставали в рості і розвитку від контрольних мишей. Поведінка дослідних тварин відповідала фізіологічній нормі – тварини рухливі і активні. Візуально стан внутрішніх органів знаходився у межах їх фізіологічної норми.

Висновки. За аналізом результатів проведених експериментальних досліджень біоцидного засобу «Йодосан» у діапазоні концентрацій встановлено, що при одноразовому внутрішньошлунковому введенні білим мишам LD_{50} складає 5515 мг/кг маси тіла. Зважаючи на величину LD_{50} та результати патологоанатомічних досліджень білих мишей за умов введення їм цих доз, нами встановлено, що біоцидний засіб

«Йодосан» у робочих розведеннях за ступенем токсичності можна віднести до 4 класу та за ступенем небезпечності – до 4 класу відповідно, згідно класифікації хімічних речовин. Доведено, що препарат «Йодосан» не володіє кумулюючими та сенсibilізуючими властивостями, не чинить подразнювальної та шкірно-резорбтивної дії, не спричинює змін показників гемопоезу та не проявляє супресивну дію щодо росту і розвитку тварин, що вказує на екологічну безпечність та нешкідливість дослідного експериментального біоцидного засобу.

Перспективи подальших досліджень. Наступним етапом досліджень буде вивчення впливу біоцидного засобу «Йодосан» на організм цільової птиці у виробничих умовах.

REFERENCES

1. Kovalenko, V. L., Chechet, O. M., Haidei, O. S., and Krushelnyska, O. V. (2022). Efektyvnist preparatu na osnovi molochnoi kysloty za aerosolnoi dezinfektsii u prysutnosti ptytsi. *Naukovyi visnyk Lvivskoho natsionalnoho universytetu veterinarynoi medytsyny ta biotekhnolohii imeni S. Z. Gzhytskoho. Seriya : Veterynarni nauky*; 24(105):30–36. doi:10.32718/nvlvet10505.
2. Zavhorodnii, A. I., Stehnii, B. T., and Palii, A. P. (2013). Naukovi ta praktychni aspekty dezinfektsii u veterynarnii medytsyni. Kharkiv (in Ukrainian).
3. Palii, A.P., & Zavhorodnii, A.I. (2011). Suchasni problemy dezinfektolohii ta shliakhy yikh vyrishennia. *Nauk. visn. Luhan. nats. ahrar. un-tu. Ser. Veterynarni nauky*; 31:110–113. (in Ukrainian).
4. Berezovskyi, A.V., Fotina, T.I., and Fotina, H.A. (2007). Zastosuvannia novitnikh zasobiv i metodiv sanatsii obektiv ptakhivnytstva ta kontrol yikh efektyvnosti: [metodychni rekomendatsii]. Kyiv (in Ukrainian).
5. Response of broiler chicken to dietary supplementation of organic acids. (2011). S. Adil et al. *J. Central. Eur. Agric*; 12(3):498–508.
6. Chechet, O. M., and Kovalenko, V. L. (2022). Kontseptsiiia systemy zastosuvannia kompleksu probiotychnykh ta dezinfikuiuchykh preparativ u ptakhivnytstvi: monohrafiia / za red. V. L. Kovalenka; Nizhyn : Vydavets PP Lysenko M. M.; 460 s. (in Ukrainian).
7. Kontseptsiiia rozrobky ta vykorystannia kompleksnykh dezinfektantiv dlia veterynarnoi medytsyny: Monohrafiia. Za red. V.L. Kovalenka, V.V. Nedosiekova. K.: NUBiP Ukrainy; 2011; 146 s.
8. Metody kontroliu dezinfikuiuchykh zasobiv: Dovidnyk. (2014). Za red. V.L. Kovalenko; V.: VSP «IPO KNUBA»; 160 s. (in Ukrainian).
9. Jones, C. H., Shilling, E. G., Linden, K. G., and Cook S. M. (2018). Life cycle environmental impacts of disinfection technologies used in small drinking water systems. *Environ. Sci. Technol*; 52(5):2998–3007. doi:10.1021/acs.est.7b04448.
10. Virulitsydna aktyvnist dezinfikuiuchoho zasobu «Iodosan». (2023). Buchkovska, H.A., Chechet, O. M., Kovalenko, V. L., Drozhzhe, Zh. M., Rudoi, O. V., and Ponomarova S. A. *One Health Journal*; 1(3):6–12. doi:10.31073/onehealthjournal2023-III-01. (in Ukrainian).
11. Ponomarenko, G.V., Kovalenko, V. L., G.V., Kukhtyn, M.D., Paliy, A.P., Bodnar, O.O., Rebenko, H.I., Kozytska, T.G., Makarevich, T.V., Ponomarenko O.V., and Palii A.P. (2020). Evaluation of acute toxicity of the "Orgasept" disinfectant. *Ukrainian Journal of Ecology*; 10(4):273-278. doi:10.15421/2020_199.
12. Gebel, J., Exner, M., French, G., Chartier, Y., Christiansen, B., Gemein, S., Goroncy-Bermes, P., Hartemann, P., Heudorf, U., Kramer, A., Maillard, J. Y., Oltmanns, P., Rotter, M., and Sonntag, H. G. (2013). The role of surface disinfection in infection prevention. *GMS hygiene and infection control*; 8 (1):Doc10. doi:10.3205/dgkh000210.
13. Addie, D. D., Boucraut-Baralon, C., Egberink, H., Frymus, T., Gruffydd-Jones, T., Hartmann, K., Horzinek, M. C., Hosie, M. J., Lloret, A., Lutz, H., Marsilio, F., Pennisi, M. G.,

Radford, A. D., Thiry, E., Truyen U., and Möstl, K. (2015). Disinfectant choices in veterinary practices, shelters and households: ABCD guidelines on safe and effective disinfection for feline environments. *J. Feline Med. Surg.*; 17(7):594-605. doi:10.1177/1098612X15588450.

14. Ponomarenko, G. V., Kovalenko, V. L., Kovalenko, P. L., Kukhtyn, M. D., Midyk, S. V., Horiuk, Yu. V., and Garkavenko, V. M. (2018). Changes in lipid composition of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* cells under the influence of disinfectants Barez®, Biochlor® and Geocide®. *Ukrainian Journal of Ecology*; 8(1):547-550. doi:10.15421/2018_248

15. Vlizlo, V. V., Slivinska, L. H., Maksymovych, I. A., Leno, M. I. and Halias, V. L. (2014). 'Laboratory diagnostics in veterinary medicine: A guide', Lviv: Afisha. [in Ukrainian].

16. Zharov, A. V., Yvanov, Y. V. and Strelnykov, A. P. (2003). 'Vskrytye y patomorfologicheskaya dyagnostyka boleznei zhyvotnykh [Autopsy and pathomorphological diagnosis of animal diseases]', M.: Kolos; 400. (in Ukrainian).

17. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (1986). – Council of Europe, Strasbourg. – 53 p.

18. Buckmaster, C. (2012). Shifting the culture of lab animal care. *Lab. Animal (NY)*; 41(7):205. doi:10.1038/labon0712-205.

19. SOU 85.2–37–736:2011 «Preparaty veterynarni. Vyznachennia hostroi toksychnosti» (SOU, 2011).

20. Kotsyumbas I. Ya., Malik O. G., and Paterega I. P. (2006). Doklinichni doslidzhennya veterinarnikh likarskikh zasobiv [Pre-clinical studies of veterinary medicines]. Lviv: Triada plyus, 360 p. [in Ukrainian].

21. Chechet, O., Shulyak, S., Kovalenko, V., Romanko, M., and Haidei O. (2022). The effect of complex application of symbiotic and biocidal preparations on the metabolic status of broiler chickens' blood. *Scientific Horizons. Polissia National university. Zhytomyr*; 25(12):19–31. doi:10.48077/scihor.25(12).2022.19-3.

22. Ponomarenko, G. V., Kovalenko, V. L., Balatskiy, Y. O., Ponomarenko, O. V., Paliy, A. P., and Shulyak S. V. (2021). Bactericidal efficiency of preparation based on essential oils used in aerosol disinfection in the presence of poultry. *Regul. Mech. Biosyst.*; 12(4):635-641. doi:10.15421/022187.

23. Metody kontroliu dezinfikuiuchykh zasobiv: Dovidnyk. Za red. V.L.Kovalenko. K.: VSP «IPO KNUBA». (2014). 160 s. (in Ukrainian).

24. Laboratorni metody doslidzhennia v biolohii, tvarynnytstvi ta veterynarii medytsyni (2012): Dovidnyk; Pid red. V.V. Vlizla; Lvov: Spolom; 764 s.

25. Metody vyznachennia ta otsinky pokaznykiv bezpeky i yakosti dezinfikuiuchykh, mynodezinfikuiuchykh zasobiv, shcho zastosovuiutsia pid chas vyrobnytstva, zberihannia, transportuvannia ta realizatsii produktsii tvarynnoho pokhodzhennia: metod. rekomendatsii (2010). I. Ya. Kotsiumbas ta in. Kyiv, 152 s. (in Ukrainian).

26. Cell death and barrier disruption by clinically used iodine concentrations. (2023). Steins, A, Carroll, C, Choong, F.J., George, A.J., He, J.S., Parsons, K.M., Feng, S., Man, S.M., Kam, C., van Loon, L.M., Poh, P., Ferreira, R., Mann, G.J., Gruen, R.L., Hannan, K.M., Hannan, R.D., and Schulte, K.M. *Life Sci Alliance*; Mar 21;6(6):e202201875. doi:10.26508/lsa.202201875.

27. Comparison of In Vitro Inactivation of SARS CoV-2 with Hydrogen Peroxide and Povidone-Iodine Oral Antiseptic Rinses. (2020). Bidra, A.S., Pelletier, J.S., Westover, J.B., Frank, S., Brown, S.M., and Tessema, B. J. *Prosthodont*; Aug; 29(7):599-603. doi:10.1111/jopr.13220.

28. Iodine contrast exposure and incident COVID-19 infection. (2022). Tsai, K., Inoue, K., McClean, M., Kaunitz, J.D., Akiba, Y., Lee, M.L., Neverova, N.V., Currier, J.W., Ebrahimi, R., Bashir, M.T., and Leung, A.M. *Front Med (Lausanne)*; Dec 1;9:1033601. doi:10.3389/fmed.2022.1033601.

29. Wilkinson, R.C., Meldrum, K., Maggs, C.J, Thomas, N.E., Thomas, B.R., De Mello, N, and Joyce, N. (2023). Determining the efficacy of disinfectants at nucleic acid degradation. *J Appl Microbiol*; 1:34(11):lxad244. doi:10.1093/jambio/lxad244.

DETERMINATION OF THE TOXICITY PARAMETERS OF THE BIOCIDAL AGENT "IODOSAN" IN THE LABORATORY ANIMAL MODEL

Buchkovska G. A.^{1,3} (ORCID ID 0009-0007-4449-614X), **Chechet O. M.**² (ORCID ID 0000-0001-5099-5577), **Kovalenko V. L.**¹ (ORCID 0000-0002-2416-5219), **Vishchur O. I.**³ (ORCID ID 0000-0002-2416-5219), **Gorbatyuk O. I.**¹ (ORCID ID 0000-0002-5316-6122), **Baranov V. S.**¹ (ORCID ID 0009-0004-2372-1326), **Zakharin S.V.**³ (ORCID ID 0000-0002-1263-8170), **Asanova M.R.**¹ (ORCID ID 0009-0006-8905-5025)

1 – State Research Institute for Laboratory Diagnostics and Veterinary and Sanitary Expertise, Kyiv, Ukraine;

e-mail: galina.buchkovska11@gmail.com;

2 – One Health Institute, NGO, Kharkiv, Ukraine;

3 – Institute of Animal Biology, NAAS, Lviv, Ukraine;

4 – State Service of Ukraine for Food Safety and Consumer Protection, Kyiv, Ukraine.

Abstract. *The paper presents the results of laboratory studies of acute toxicity, sensitizing and irritating effects under the conditions of exposure to the biocidal agent "Iodosan" based on iodine and lactic acid in laboratory animal models. Indicators of acute toxicity were determined in clinically healthy white mice. The drug "Yodosan" was administered to animals once intragastrically (by gavage) and by inhalation (treatment of cages). The study of the irritating and sensitizing effects of the drug "Jodosan" in different concentrations was carried out on separate groups of clinically healthy mice by daily dermal application on the back and flanks for 30 days and exposure by immersing the tails of animals in similar concentrations for 30 minutes. Modern humane methods of care and use of laboratory animals were used in the experiment. It was determined that with a single intragastric injection of the biocidal agent "Yodosan", the average lethal dose (LD₅₀) for white mice was 5515.0 mg/kg body weight. It was proved that the drug "Yodosan" in the form of a 0.3% solution has a temporary irritating and sensitizing effect and has no negative effect on the hematopoiesis in the body of white mice. Thus, based on the results of the study, it was determined that the drug "Iodosan" does not have cumulative and sensitizing properties, does not have irritating and skin-resorptive effects, does not cause changes in hematopoiesis and does not have a suppressive effect on the growth and development of animals, which indicates the environmental safety and harmlessness of the experimental biocidal agent.*

Keywords: biocidal agent, concentration, toxicity, laboratory animals, irritating and sensitizing properties.

DOI: 10.31073/onehealthjournal2024-II-02