

PACS numbers: 81.16.Fg, 83.80.Lz, 87.18.Hf, 87.19.xb, 87.85.Rs

Комплексне визначення токсичности дезінфектанту, розробленого на основі композиції нанорозчину срібла та молочної кислоти

М. Д. Кучерук, Д. А. Засєкін, Р. О. Димко

*Національний університет біоресурсів і природокористування України,
вул. Героїв Оборони, 15,
03041 Київ, Україна*

У статті наведено результати вивчення гострої токсичности, кумулятивної, подразної, сенсibiliзувальної, шкірно-резорбтивної дій дезінфекційного засобу, — композиції наночастинок срібла та молочної кислоти, — на організм лабораторних тварин і його впливу на органи та тканини білих мишей. Визначення середньосмертельної дози досліджуваного дезінфекційного засобу проводили за адаптованою та рекомендованою для хемічних засобів методою Г. Кербера за спеціальною формулою. Під час дослідження кумулятивної дії проводили спостереження за дослідними та контрольними тваринами. Жодна тварина не загинула. Після закінчення досліду, евтаназії та розтину забитих мишей макроскопічних змін у внутрішніх органах не встановлено. При вивченні подразної дії засобу встановлено, що протягом дослідного періоду (30 діб) нанесення 0,5, 1,0 і 2,5% розчинів не спричинило будь-яких видимих змін на поверхні шкіри та змін фізіологічних функцій дослідних тварин. За дослідження сенсibiliзувальної дії встановлено, що в разі нанесення на шкіру тварин засобу у всіх досліджуваних концентраціях (100, 75 і 50%) подразна дія не спостерігалася. Дослідження наявности сенсibiliзувальних властивостей показало, що після внутрішньошкірного введення у вуха мурчаків у місці введення зміни шкіри не виявляються. Аплікації засобу у сенсibiliзувальній концентрації протягом 7 діб не чинили подразної дії на шкіру мурчаків. Упродовж усього досліду шкіра була чистою, звичайного кольору. За час проведення досліджень із визначення шкірно-резорбтивної дії засобу нами не було виявлено ознак токсичної дії 2,5% і 5,0% розчинів на білих мишах. Експериментально доведено, що досліджуваний дезінфекційний засіб при застосуванні його перорально в об'ємі 1 см³ у 0,5%-концентрації не спричиняє видимих патологоанатомічних змін. Встановлено, що у дослідних тварин за перорального введення 0,5%-концентрації дезінфекційного засобу не виникали гістологічні порушення в органах і тканинах. Отже, встановлено, що досліджуваний засіб на основі композиції

наночастинок срібла та молочної кислоти, згідно з класифікацією речовин за токсичністю (ГОСТ 12.1.007-76), відноситься до 4 класу токсичності та не має виражених кумулятивної, подразної, сенсibiliзуювальної та шкірно-резорбтивної дій.

The article presents the results of the study of acute toxicity, cumulative, irritating, sensitizing, skin-resorptive actions of disinfectant—a composition of nanoparticles of silver and lactic acid on the body of laboratory animals and its effects on organs and tissues of white mice. Determination of the average lethal dose of the investigated disinfectant is performed according to the method of G. Kerber adapted and recommended for chemicals according to a special formula. Experimental and control animals are observed during the cumulative study. No animals died. At the end of experiment, euthanasia and dissection of killed mice, macroscopic changes in the internal organs are not found. When studying the irritating effect of the tool, it is found that, during the experimental period (30 days), application of the 0.5, 1.0 and 2.5% solutions do not cause any visible changes on the skin surface and changes in the physiological functions of the experimental animals. During the study of sensitizing effect, it is found that, in the case of application of all tested concentrations (100, 75 and 50%) to the skin of animals, irritant effect is not observed. A study of the presence of sensitizing properties shows that, after intradermal injection into the ear of ants, at the injection site, no skin changes are detected. Applications of the drug in a sensitizing concentration for 7 days have not an irritating effect on the skin of ants. Throughout the experiment, the skin is clean, normal colour. During studies, to determine the skin-resorptive effect of the drug, we found no signs of toxic effects of the 2.5% and 5.0% solutions in white mice. It is also experimentally proven that the studied disinfectant, when applied orally in a volume of 1 cm³ in 0.5% concentration, does not cause the visible pathological and anatomical changes. As found, in experimental animals, with oral administration of the 0.5% concentration of disinfectant, there are no histological disorders in organs and tissues. Thus, as established, the studied agent based on the composition of the silver nanoparticles and lactic acid, according to the classification of substances for toxicity (GOST 12.1.007-76), belongs to the 4th class of toxicity and has no pronounced cumulative, irritating, sensitizing and skin-resorptive actions.

Ключові слова: дезінфекційний засіб, наночастинки срібла, молочна кислота, токсичність, лабораторні тварини.

Key words: disinfectant, silver nanoparticles, lactic acid, toxicity, laboratory animals.

(Отримано 24 червня 2020 р.)

1. ВСТУП

Нами попередньо було вивчено бактерицидну активність компо-

зиції нанорозчину срібла та молочної кислоти як засобу для ветеринарної дезінфекції [1]. Проте при виборі засобу для проведення дезінфекції слід звертати увагу не лише на його ефективну антимікробну та інші дії, а також і на можливу токсичність для тварин і людини [2].

Слід зазначити, що контроль стану організму на клітинному рівні є одним з найінформативніших показників щодо вивчення впливу досліджуваних речовин безпосередньо на організм [3]. Поряд з іншими дослідженнями, вплив засобу на клітини чи тканини здебільшого вивчають шляхом проведення гістологічного дослідження [4].

Саме тому наступним етапом було провести доклінічні дослідження дезінфекційного засобу з визначення гострої токсичності та встановлення можливої шкідливої дії засобу на організм лабораторних тварин.

2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕТОДИКА

Проводили дослідження дезінфектанту, що являє собою суміш молочної кислоти (15%), колоїдного нанорозчину срібла (0,2%) та води (84,8%).

Дослідження токсичної дії засобу проводили шляхом визначення гострої токсичності (LD_{50}), кумулятивної, подразної, сенсibiliзуювальної та шкірно-резорбтивної дій [5].

Усі втручання й евтаназію тварин проводили із дотриманням вимог Положення «Про захист тварин від жорстокого поводження» та Положення «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985 р.) [6].

Для визначення гострої токсичності препарату підібрали 7 дослідних та одну контрольну групи білих мишей 3–4-тижневого віку по 10 голів у кожній групі. Дози засобу для визначення гострої токсичності брали так, щоб нижча доза не викликала загибелі мишей, вища — викликала б 100% загибель. Між цими дозами брали не менше 4 проміжних доз, які викликали загибель більше або менше 50% мишей. Розчин дезінфектанту вводили шприцом із голкою, на кінці якої було булавовидне потовщення, безпосередньо в шлунок з такого розрахунку, щоб об'єм розчину, введений у шлунок *per os*, не перевищував 0,5 см³. Мишам першої дослідної групи вводили препарат у шлунок із розрахунку 2000 мг/кг маси, другої — 3000, третьої — 4000, четвертої — 5000, п'ятої — 6000, шостої — 7000, сьомої — 8000 мг/кг маси тіла тварини. Мишам контрольної групи вводили по 0,5 см³ води. Дослід з визначення гострої токсичності тривав 15 діб [7].

Визначення середньосмертельної дози досліджуваного дезінфе-

кційного засобу проводили за адаптованою і рекомендованою для хемічних засобів методою Г. Кербера за наступною формулою:

$$LD_{50} = LD_{100} - \frac{\sum(zd)}{n},$$

де LD_{50} — середньосмертельна доза, за якої гинуть 50% тварин; LD_{100} — доза, за якої гинуть 100% тварин; z — половина суми кількості тварин, які загинули в дослідах з дослідженням двох останніх доз; d — різниця числових значень двох доз, що стоять поряд; n — кількість тварин у кожній групі [7].

Для вивчення кумулятивної дії сформували дослідну та контрольну групи білих мишей по 10 голів у кожній групі; тварини були масою тіла у 18–20 г. Тваринам дослідної групи один раз на добу задавали з водою досліджуваний засіб у дозах із розрахунку 1/5 від LD_{50} ; контрольній — випоювали воду без засобу. Дослід тривав протягом 60 діб [7].

Подразну дію препарату вивчали на шкірі мурчаків. Засіб досліджували в концентраціях: 0,5, 1,0 і 2,5%. За добу до дослідів у мурчаків на ділянці спини з обох боків вистригали шерсть (2 см²). Для експерименту було сформовано три дослідних і одну контрольну групи мурчаків по 5 голів у кожній. Двічі на добу (вранці та ввечері) на вистрижену поверхню ділянки шкіри рівномірно наносили розчини дезінфектанту у зазначених концентраціях. Тваринам контрольної групи на вистрижену поверхню наносили воду. Дослідження продовжувалися протягом 30 діб [7].

З метою вивчення сенсibiliзувальної дії дослідження проводили на мурчаках масою тіла у 340–380 г. У кожній дослідній і контрольній групах було по 8 тварин. Попередньо проводили підбір сенсibiliзувальної та тестувальної концентрацій на 4 мурчаках. Випробовували вплив засобу в нативному вигляді та у 75% і 50% концентрації, наносячи його на шкіру тварин по 0,2 см³ упродовж 10 діб. Для сенсibiliзації організму дезінфектант мурчакам вводили внутрішньошкірно, одноразово, в зовнішню поверхню вуха по 200 мкг у 0,02 см³; контрольним тваринам — 0,02 см³ дистильованої води. Починаючи з дванадцятої доби експерименту, дослідним тваринам упродовж сімох днів на вистрижені ділянки шкіри наносили речовину по 0,02 см³ у вигляді 75% водного розчину; контрольним тваринам — таку ж кількість дистильованої води. Тестування тварин проводили на 10-ту та 20-ту добу експерименту при нанесенні 0,2 см³ речовини у нативному вигляді на інтактні ділянки шкіри дослідних і контрольних тварин. Після нанесення тестувальної концентрації на шкіру огляд тварин проводили через 24 та 48 годин. Реакцію шкіри оцінювали візуально за п'ятибальною уніфікованою шкалою [7].

Шкірно-резорбтивну дію препарату вивчали на білих мишах

масою тіла у 18–20 г, шкіра яких не мала видимих ознак патології. Протягом 15 діб по дві години на добу хвосты дослідних мишей (по п'ять голів) занурювали в пробірки з 2,5% та 5,0% розчинами засобу на 2 год. Хвосты контрольних тварин занурювали в пробірки з водою [7].

Для проведення експерименту з патоморфологічних досліджень було сформовано контрольну та 2 дослідні групи білих мишей по 10 голів у кожній. Тваринам першої дослідної групи вводили за-сіб перорально у 0,5% концентрації в кількості 0,5 см³ один раз на добу впродовж 30 діб, другої — летальну концентрацію дезінфектанту в дозі 8000 мг/кг маси тіла також у кількості 0,5 см³. Для досліду відбирали клінічно здорових білих мишей з масою тіла у 18–20 г [8].

Для вивчення впливу дезінфекційного засобу за різних концен-трацій і доз на організм лабораторних тварин проводили евтана-зію білих мишей, застосовуючи ефірний наркоз, що узгоджується з Положенням «Про захист тварин від жорстокого поводження» та Положенням «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985 р.) [9].

Трупи евтаназованих тварин розтинали, проводили макроско-пічне дослідження їх, відбирали органи для гістологічного дослі-дження, а саме: серце, легені, нирки, печінку, селезінку. Відіб-рані зразки фіксували у 10% водному розчині формаліну, зали-вали в целоїдин, виготовляли зрізи товщиною у 15 мкм, фарбу-вали гематоксиліном Караці й еозином, вивчали під світловим мікроскопом, виготовляли мікрофотографії [10, 11].

3. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час визначення гострої токсичності препарату в першій гру-пі всі тварини залишилися живими; в другій — загинула 1 ми-ша, в третій — 3, в четвертій — 4, в п'ятій — 7, в шостій — 8 і в сьомій — загинули всі тварини. У контрольній групі всі миші залишилися живими. Загибель тварин, в основному, спостеріга-лася з першої по десятю добу експерименту. Узагальнені резуль-тати досліджень із встановлення LD₅₀ за формулою Кербера наве-дено в табл.

Таким чином, провівши підрахунок, встановили, що середньо-смертельна доза LD₅₀ становить 5200 мг/кг маси тіла лаборатор-них тварин.

Під час дослідження кумулятивної дії засобу проводили спо-стереження за дослідними та контрольними тваринами; не вияв-лено відхилень у поведінці та фізіологічних функціях мишей. Жодна тварина не загинула. Після закінчення досліду, евтаназії

ТАБЛИЦЯ. LD₅₀ дезінфекційного засобу на основі нанорозчину срібла та молочної кислоти для лабораторних мишей (за Кербером), мг/кг.¹

№ п/п	Доза засобу, мг/кг	Кількість тварин в групі	Загинуло, голів	Вижило, голів	<i>z</i>	<i>d</i>	<i>zd</i>
1	2000	10	0	10	0,5	1000	500
2	3000	10	1	9	2	1000	2000
3	4000	10	3	7	3,5	1000	3500
4	5000	10	4	6	5,5	1000	5500
5	6000	10	7	3	7,5	1000	7500
6	7000	10	8	2	9	1000	9000
7	8000	10	10	0			
LD ₅₀						5200	

та розтину трупів мишей макроскопічних змін у внутрішніх органах не встановлено. Це дало змогу зробити висновок, що вираженої кумулятивної дії дезінфекційний засіб не має.

При вивченні подразної дії препарату встановлено, що протягом дослідного періоду (30 діб) нанесення 0,5, 1,0 і 2,5% розчинів дезінфектанту не спричинило будь-яких видимих змін як на поверхні шкіри, так і змін фізіологічних функцій дослідних тварин. Враховуючи одержані дані можна стверджувати, що препарат не має подразної дії.

За дослідження сенсibiliзуювальної дії встановлено, що в разі нанесення на шкіру тварин засобу у досліджуваних концентраціях (100, 75 і 50%), подразної дії не спостерігалось. Дослідження наявності сенсibiliзуювальних властивостей показало, що після внутрішньошкірного введення у вухо мурчаків у місці введення змін шкіри не виявили. Аплікації засобу у сенсibiliзуювальній концентрації протягом 7 діб не чинили подразної дії на шкіру мурчаків. Упродовж усього дослідження шкіра була чистою, звичайного кольору. Через 24–48 год після першого та другого тестувань у дослідних і контрольних тварин реакція шкіри на дію засобу становила 0 балів. Протягом дослідження (10 діб) за нанесення на шкіру засобу у концентраціях 50, 75 і 100% такі реакції як гіперемія та набряк були відсутні у всіх дослідних тварин, а тому дію препарату, як антигену, було оцінено як 0. Тобто реакція на аплікації засобу на шкіру морських свинок, що проявляється у вигляді гіперемії та набряку, у всіх дослідних тварин була відсутньою як за нанесення 75%, так і 50% водного розчину протягом усього терміну дослідження (10 діб). За проведення шкірних тестів на сенсibiliзованих морських свинках реакція шкіри на дію антигену була відсутньою у всіх тварин та оцінювалася у 0 балів. Одержані результати свідчать про те, що в умо-

вах досліджуваного дезінфекційного засіб на основі наночастинок срібла та молочної кислоти не спричиняє сенсипілізувальної дії на організм мурчаків.

Під час проведення досліджень із визначення шкірно-резорбтивної дії засобу нами не було виявлено ознак токсичної дії 2,5% та 5,0% розчинів на білих мишах.

Упродовж проведення патоморфологічних досліджень органів і тканин мишей за впливу дезінфекційного засобу на основі наночастинок срібла та молочної кислоти були виявлені наступні макро- та мікроскопічні зміни.

Макроскопічні зміни. Під час розтину трупів мишей як контрольної, так і першої дослідної груп макроскопічних змін у внутрішніх органах не виявили. Це свідчить про низьку токсичність і нешкідливість дезінфекційного засобу за потрапляння його в зазначених концентраціях в організм.

Під час розтину трупів мишей другої дослідної групи спостерігали набряк і застійну гіперемію легень, дилатацію правого передсердя та шлуночка серця, переповнення кров'ю селезінки, крововиливи та гіперемію судин у печінці.

Мікроскопічні зміни. Під час мікроскопічного дослідження нами встановлено, що в досліджуваних тканинах зразків, узятих від тварин першої дослідної групи, патологічних змін не виявили, їхня мікроскопічна будова була ідентичною такій у тварин контрольної групи.

Показано, що на гістозрізах структура міокарду мишей як першої дослідної, так і контрольної груп є подібною. Кардіоміоцити мають однорідну й однотонну забарвленість цитоплазми. Ядра клітин — витягнутої форми. Зрідка трапляються поодинокі кардіоміоцити із збільшеними просвітленими ядрами видовжено-овальної форми. Цитоплазма в таких клітинах — злегка просвітлена (рис. 1).

Під час проведення гістологічних досліджень легень нами не виявлено жодних змін у мишей, яким задавали 0,5% розчин засобу (рис. 2).

У ниркових судинних клубочках мишей також змін не виявлено. Епітелій ниркових каналців — кубічної форми, з чіткими контурами. Інтерстиція нирок — без видимих змін, з помірно наповненими судинами. Істотної різниці у гістоструктурі нирок мишей контрольної та першої дослідної груп не виявлено.

Структура печінкової тканини тварин є повністю збереженою, гепатоцити мають неправильну полігональну форму з яскраво вираженою еозинофільною зернистістю, без ознак дистрофії чи некрозу. Жовчні капіляри не розширені (рис. 3). Встановлено, що за гістологічною будовою печінка тварин першої дослідної групи не відрізняється від такої у мишей з контролю.

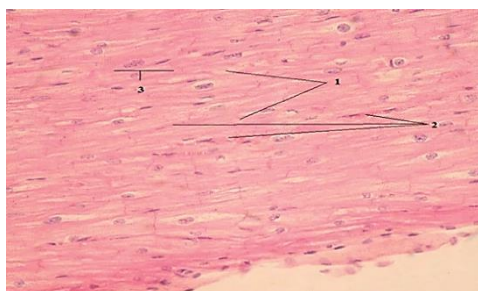


Рис. 1. Міокард тварин першої дослідної групи: 1 — кардіоміоцити; 2 — анастомози кардіоміоцитів; 3 — ядра кардіоміоцитів. Фарбування гематоксилином Караці й еозином. $\times 400^2$.

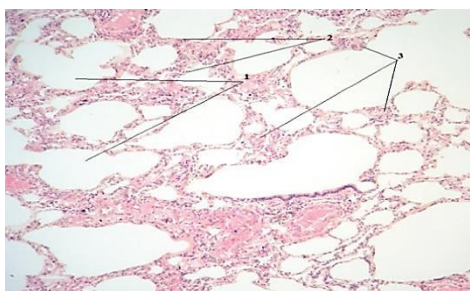


Рис. 2. Легені тварин першої дослідної групи: 1 — просвіти альвеол; 2 — міжальвеолярна сполучна тканина; 3 — секреторні епітеліальні поверхні клітини. Фарбування гематоксилином Караці й еозином. $\times 400^3$.

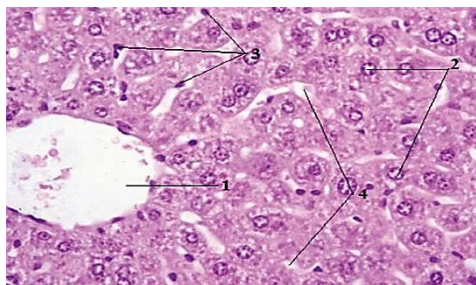


Рис. 3. Печінка тварин першої дослідної групи: 1 — центральна вена часточки; 2 — гепатоцити; 3 — синусоїдні капіляри; 4 — печінкові балки. Фарбування гематоксилином Караці й еозином. $\times 400^4$.

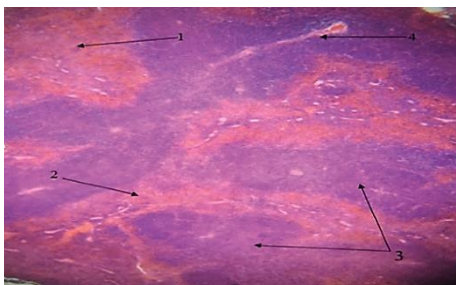


Рис. 4. Селезінка тварин першої дослідної групи: 1 — лімфоїдні вузлики; 2 — трабекула; 3 — червона пульпа; 4 — венозні синуси. Фарбування гематоксилином Караці й еозином. $\times 400^5$.

На гістозрізах показано, що селезінка тварин з першої дослідної групи відповідає нормальному співвідношенню червоної та білої пульпи. Синусоїдні судини червоної пульпи помірно кровонаповнені. Серед клітин червоної пульпи виявляються поодинокі макрофаги, цитоплазма яких заповнена бурим пігментом гемосидерину. Білу пульпу селезінки мишей представлено лімфоїдними вузликами, в яких виявляються світлі центри невеликих розмірів. Усю паренхіму селезінки пронизано трабекулами, розташованими у різних напрямках (рис. 4).

Гістоструктура селезінки тварин першої дослідної групи подібна до такої у тварин контрольної групи мишей.

Дослідження впливу летальної дози дезінфекційного засобу су-

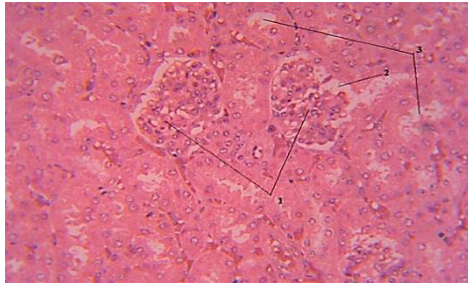


Рис. 5. Нирки тварин другої дослідної групи: 1 — руйнування мезангіоцитів; 2 — інфільтрат у просторі між судинами та капсулою; 3 — зерниста дистрофія епітелію каналців. Фарбування гематоксиліном Караці й еозином. $\times 400$.⁶

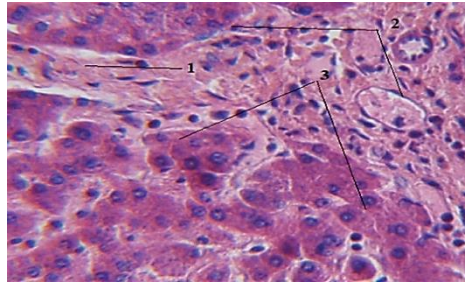


Рис. 6. Печінка тварин другої дослідної групи: 1 — міжчасточкова сполучна тканина; 2 — гіперемія міжчасточкових судин; 3 — гепатоцити в стані зернистої дистрофії. Фарбування гематоксиліном Караці й еозином. $\times 400$.⁷

проводжувалось 100% загибеллю білих мишей.

Під час мікроскопічного дослідження зразків тканин, відібраних від тварин другої дослідної групи, виявлено наступні патологічні зміни: в легенях альвеоли заповнені однорідним слабкоеозинофільним вмістом, судини розширені, переповнені кров'ю. Аналогічний вміст виявляли і в бронхіолах. У міокарді мишей окремі клітини, — кардіоміоцити, — були зруйновані. В нирках, а саме, у судинних клубочках, спостерігали руйнування мезангіоцитів, збільшення клубочків у розмірах, накопичення інфільтрату в просторі між судинами клубочка та капсулою (рис. 5). Судини селезінки на гістозрізах були розширені та переповнені кров'ю. В печінці отруєних мишей цитоплазма гепатоцитів має неоднорідний, пінистий вигляд, ядра погано профарбовані, судини (як внутрішньочасточкові, так і міжчасточкові) розширені та переповнені кров'ю (рис. 6).

4. ВИСНОВКИ

Дезінфекційний засіб, розроблений на основі нанорозчину срібла та молочної кислоти, згідно з класифікацією речовин за токсичністю (ГОСТ 12.1.007-76) відноситься до 4-го класу токсичності та не має вираженої кумулятивної, подразної, сенсibiliзуювальної та шкірно-резорбтивної дії. Середньосмертельна доза LD_{50} досліджуваного засобу (доза, за якої гинуть 50% тварин) становить 5200 мг/кг маси тіла.

Проведені дослідження впливу дезінфекційного засобу на організм білих мишей за його перорального застосування в об'ємі 1

см³ у 0,5% концентрації показали, що будь-яких макро- та мікроскопічних змін у органах і тканинах тварин першої дослідної групи виявлено не було.

У летальних дозах засіб спричиняє патоморфологічні зміни в органах і тканинах, що характерні для інтоксикації організму зовнішнього походження. Виявлені зміни свідчать про розвиток таких патологічних процесів як гостра венозна гіперемія внутрішніх органів, зерниста дистрофія гепатоцитів та епітелію ниркових каналців, некроз кардіоміоцитів, крововиливи в стромі внутрішніх органів, гіперемія та набряк легень, який є безпосередньою причиною загибелі тварин другої дослідної групи.

Все вищенаведене дає підстави стверджувати, що розроблений на основі нанорозчину срібла та молочної кислоти дезінфектант є безпечним і може застосовуватися для проведення дезінфекції тваринницьких приміщень, підприємств переробної промисловости, місць реалізації тваринницької продукції тощо.

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. М. Д. Кучерук, Д. А. Засекін, Р. О. Димко, *Наносистеми, наноматеріали, нанотехнології*, 17, № 4: 609 (2019); <https://doi.org/10.15407/nnn.17.04.609>
2. А. І. Бондарчук, В. Л. Коваленко, А. І. Чехун та ін., *Ветеринарна біотехнологія*, 24: 41 (2014).
3. М. К. Потоцький, *Морфофункціональні дослідження в нормі й патології: методичні вказівки* (Київ: Видавництво НАУ: 2007).
4. А. В. Гнатенко, *Ветеринарна біотехнологія*, 22: 74 (2013).
5. В. Л. Коваленко, *Методи контролю дезінфікуючих засобів: Довідник* (Київ: ВСП «ІПО КНУБА»: 2014).
6. А. І. Завгородній, Б. Т. Стегній, А. П. Палій та ін., *Наукові та практичні аспекти дезінфекції у ветеринарній медицині* (Харків: ФОП «Бровін О.В.»: 2013).
7. І. Я. Коцюмбас, О. Г. Малик, І. П. Патерега та ін., *Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів* (Львів: Тріада плюс: 2006).
8. О. М. Якубчак, С. В. Мідик, Я. К. Сердюков та ін., *Ветеринарна медицина України*, 1: 28 (2006).
9. В. Л. Коваленко, В. В. Недосеков, *Методичні підходи контролю дезінфікуючих засобів для ветеринарної медицини* (Київ: 2011).
10. Ю. И. Афанасьев, Н. А. Юрина, Е. Ф. Котовский и др., *Гистология, цитология и эмбриология* (Москва: Медицина: 2002).
11. М. Е. Держинський, Г. В. Островська, Н. В. Скрипник, С. М. Гарматіна, *Гістологія. Практикум: навчальний посібник* (Київ: Видавничо-поліграфічний центр «Київський університет»: 2012).

REFERENCES

1. M. D. Kucheruk, D. A. Zasiakin, and R. O. Dymko, *Nanosistemi, Nano-*

- materiali, Nanotehnologii*, **17**, No. 4: 609 (2019) (in Ukrainian); <https://doi.org/10.15407/nnn.17.04.609>
2. A. I. Bondarchuk, V. L. Kovalenko, A. I. Chekhun et al., *Veterynarna Biotekhnologiya*, **24**: 41 (2014) (in Ukrainian).
 3. M. K. Pototskyi, *Morfofunktsionalni Doslidzhennya v Normi i Patologii: Metodychni Vkazivky* (Kyiv: Vydavnytstvo NAU: 2007) (in Ukrainian).
 4. A. V. Hnatenko, *Veterynarna Biotekhnologiya*, **22**: 74 (2013) (in Ukrainian).
 5. V. L. Kovalenko, *Metody Kontrolyu Dezinfikuyuchykh Zasobiv: Dovidnyk* (Kyiv: VSP 'IPO KNUBA': 2014) (in Ukrainian).
 6. A. I. Zavhorodniy, B. T. Stehniy, A. P. Paliy et al., *Naukovi ta Praktychni Aspekty Dezinfektsii u Veterynarniy Medytsyni* (Kharkiv: FOP 'Brovin O.V.': 2013) (in Ukrainian).
 7. I. Ya. Kotsiumbas, O. H. Malyk, I. P. Patereha et al., *Doklinichni Doslidzhennya Veterynarnykh Likars'kykh Zasobiv* (Lviv: Triada Plyus: 2006) (in Ukrainian).
 8. O. M. Yakubchak, S. V. Midyk, Ya. K. Serdyukov et al., *Veterynarna Medytsyna Ukrainy*, **1**: 28 (2006) (in Ukrainian).
 9. V. L. Kovalenko and V. V. Nedosiakov, *Metodychni Pidkhody Kontrolyu Dezinfikuyuchykh Zasobiv dlya Veterynarnoyi Medytsyny* (Kyiv: 2011) (in Ukrainian).
 10. Yu. I. Afanasiev, N. A. Yurina, E. F. Kotovskiy et al., *Gistologiya, Tsitologiya i Ehmbrilogiya* (Moscow: Meditsina: 2002) (in Russian).
 11. M. E. Dzerzhynskiy, H. V. Ostrovska, N. V. Skrypnyk, S. M. Harmatina, *Histolohiia. Praktykum: Navchalnyy Posibnyk* (Kyiv: Vydavnycho-Poligrafichnyy Tsentр 'Kyivskyy Universytet': 2012) (in Ukrainian).

*National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine,
15, Heroes of the Defence Str.,
UA-03041 Kyiv, Ukraine*

¹ **TABLE.** LD₅₀ of disinfectant based on silver nanoparticles and lactic acid for laboratory mice (according to Kerber).

² **Fig. 1.** Myocardium of animals of the 1st experimental group: 1—cardiomyocytes; 2—anastomoses of cardiomyocytes; 3—nuclei of cardiomyocytes. Staining with Karatsi's haematoxylin and eosin. ×400.

³ **Fig. 2.** Lungs of animals of the 1st experimental group: 1—lumens of alveoli; 2—interalveolar connective tissue; 3—secretory epithelial surfaces of the cell. Staining with Karatsi's haematoxylin and eosin. ×400.

⁴ **Fig. 3.** Liver of animals of the 1st experimental group: 1—the central vein of a lobe; 2—hepatocytes; 3—sinusoidal capillaries; 4—hepatic beams. Staining with Karatsi's haematoxylin and eosin. ×400.

⁵ **Fig. 4.** Spleen of animals of the 1st experimental group: 1—lymphoid nodules; 2—trabecula; 3—red pulp; 4—venous sinuses. Staining with Karatsi's haematoxylin and eosin. ×400.

⁶ **Fig. 5.** Kidneys of animals of the 2nd experimental group: 1—destruction of mesangiocytes; 2—infiltrate in the space between the vessels and the capsule; 3—granular dystrophy of the tubular epithelium. Staining with Karatsi's haematoxylin and eosin. ×400.

⁷ **Fig. 6.** Liver of animals of the 2nd experimental group: 1—interparticle connective tissue; 2—hyperaemia of interparticle vessels; 3—hepatocytes in a state of granular dystrophy. Staining with Karatsi's haematoxylin and eosin. ×400.