

УДК 57.086.83:614.48

<https://doi.org/10.32402/dovkil2022.02.004>

ASSESSMENT OF THE POTENTIAL TOXICITY OF DETERGENTS WITH DISINFECTANTS PROPERTIES ON CELL CULTURE IN VITRO

Dmytrukha N.M., Korolenko T.K., Lahutina O.S.,
Lehkostup L.A.

ОЦІНКА ПОТЕНЦІЙНОЇ ТОКСИЧНОСТІ МИЙНО-ДЕЗІНФЕКЦІЙНИХ ЗАСОБІВ НА КУЛЬТУРІ КЛІТИН IN VITRO

**ДМИТРУХА Н.М.,
КОРОЛЕНКО Т.К.,
ЛАГУТІНА О.С.,
ЛЕГКОСТУП Л.А.**

ДУ «Інститут
медицини праці
ім. Ю.І. Кундієва
НАМН України»,
Київ, Україна

Нині широкої популярності набули дезінфекційні та мийні засоби з дезінфекційними властивостями, які використовуються для профілактики інфекційних захворювань у лікувально-профілактичних, дитячих, комунальних установах, на підприємствах харчової та переробної промисловості, для обробки транспортних засобів, а також у побуті. Відповідно до існуючих вимог дезінфекційні засоби повинні мати широкий спектр дії, піддаватися повній біо-

деградації та бути безпечними для здоров'я людини і довкілля [1].

Ефективність дезінфекційних засобів (ДЗ) залежить від діючої речовини. У сучасних ДЗ використовують різні хімічні сполуки, що містять хлор, гуанідини, перекис водню, поверхнево-активні речовини, йод, надкислоти, альдегіди, фенол тощо. Ці хімічні речовини характеризуються різноманітною біологічною і токсичною дією на організм людини та інших живих істот, тому вивчення безпечності таких ДЗ і МДЗ є першочерговим і важливим завданням для профілактичної токсикології [2].

Оцінка небезпеки ДЗ як хімічних речовин передбачає токсикологічні дослідження, що проводяться на тваринах з визначенням лімітуючих параметрів токсичності з потенційно небезпечними шляхами надходження до організму (парантеральний, інгаляційний, транскутанний, на слизові оболонки), а також поглиблені до-

ОЦІНКА ПОТЕНЦІЙНОЇ ТОКСИЧНОСТІ МИЙНО-ДЕЗІНФЕКЦІЙНИХ ЗАСОБІВ НА КУЛЬТУРІ КЛІТИН IN VITRO

**Дмитруха Н.М., Короленко Т.К.,
Лагутіна О.С., Легкоступ Л.А.**

ДУ «Інститут медицини праці
імені Ю.І. Кундієва Національної академії
медичних наук України», Київ, Україна

Мийно-дезінфекційні (МДЗ) засоби нині широко застосовуються у різних сферах діяльності людини для очищення поверхонь, обладнання, інструментів з одночасним знищенням збудників інфекційних хвороб. У ролі діючої речовини вони, як і дезінфекційні засоби, містять різні хімічні сполуки з антимікробними, протівірусними та протигрибковими властивостями. Для встановлення безпечності цих речовин разом з токсикологічними дослідженнями на тваринах проводять досліди на альтернативних тест-системах *in vitro*, зокрема на культурі клітин, що дозволяє у короткі терміни оцінити та прогнозувати потенційну токсичність МДЗ для організму людини та інших живих істот.

Мета – оцінити потенційну небезпечність мийно-дезінфекційних засобів для людини за визначенням їхньої цитотоксичної дії у дослідах на культурі клітин *in vitro*.
Матеріали та методи. Виконано дослідження з оцінки цитотоксичної дії МДЗ: «Біоблиск», «Блиск Плюс» та «Блиск» (виробник ПП «ПГІЄНІКС», Польща) на куль-

турі клітин недрібноклітинного раку легень людини (лінія А-549) за допомогою цитохімічних методів: МТТ-тест з метилтетразолієм блакитним та СРБ-тест з барвником сульфородаміном Б.

Результати. Встановлено, що МДЗ чинили виражену цитотоксичну дію на клітини А-549 у концентрації 1,0% від нативного розчину. Найменші концентрації МДЗ 0,03% і 0,015% не мали токсичного впливу на клітини. За допомогою пробіт-аналізу на основі отриманих результатів розраховано значення LC_{50} : для засобу «Біоблиск» – 0,15% (МТТ-тест) і 0,15% (СРБ-тест); для засобу «Блиск Плюс» LC_{50} – 0,25% (МТТ-тест) і 0,2% (СРБ-тест); для «Блиск» – 0,2% (МТТ-тест і СРБ-тест). Значення LC_{50} для МДЗ виявились у 10 разів меншими, ніж рекомендовані мінімальні концентрації робочих розчинів.

Висновки. Отримані дані свідчать, що цитотоксична дія МДЗ на клітини А-549 проявлялася впливом на функцію мітохондрій, процес синтезу білка та проліферацію. Виразність цитотоксичної дії досліджуваних засобів залежала від їхнього хімічного складу, концентрації в інкубаційному середовищі. Розраховані значення LC_{50} для МДЗ вказують на їхню можливу небезпеку для органів дихання, тому при застосуванні потребують відповідних засобів захисту.

Ключові слова: мийно-дезінфекційні засоби, цитотоксичність, культура клітин.

© Дмитруха Н.М., Короленко Т.К., Лагутіна О.С., Легкоступ Л.А. СТАТТЯ, 2022.

слідження їхньої токсичності у гострих і підгострих експериментах, виходячи з режимів застосування (норми витрати, робочих концентрацій, способів обробки – протирання, зрошення, занурення, замочування, їх кратності і експозиції), з метою визначення ступеня небезпеки [3].

Слід зауважити, що у сучасних токсикологічних дослідженнях разом з традиційними експериментами на лабораторних тваринах для оцінки токсичності речовин використовують альтернативні моделі та методи *in vitro*. Багатьма дослідженнями підтверджено, що ці методи є досить точними, швидкими у постановці та економічно рентабельними. Перспективність досліджень з використанням методів *in vitro* підсилюється зростаючою увагою до ролі етичних аспектів та збільшення зацікавленості науковців і широкої громадськості у гуманному ставленні до теплокровних тварин, скорочення їх чисельності у наукових експериментах [4].

За рекомендаціями ISO (International Organization for Standardization), ICCVAM (Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods) та інших міжнародних організацій, дослідження потенційної токсичної дії речовин можуть проводитися в умовах *in vitro* на тест-об'єктах різної біологічної організації [5], серед яких культура клітин людини і тварин є найбільш прийнятною, оскільки являє собою високо збалансований гомеостатичний механізм, що відповідає на зовнішні стимули різними шляхами. Характерні властивості культури клітин, такі як гомогенність, подовжений термін життя, підвищена здатність до ділення, дозволяють використовувати їх як тест-об'єкт у токсикологічних дослідженнях. Досліди безпосередньо на культурі клітин людини спрощують екстраполяцію даних і про-



ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

гнозування токсичності речовини щодо організму людини [6, 7].

У роботі [8] показано можливість використання методу культивування і використання як тест-об'єктів первинних культур клітин еукаріот (нирки телят) для підбору оптимального складу лікувально-профілактичних препаратів та дезінфектантів для ветеринарної медицини.

У дослідженнях інших авторів [9] також було застосовано культуру клітин людини для визначення цитотоксичної та мутагенної дії дезінфекційного засобу на основі бензалконію хлориду. За отриманими даними розраховано концентрацію (IC_{50}), що пригнічувала ріст клітин, та встановлено поріг гострої дії цього ДЗ.

Мета дослідження – оцінити потенційну небезпечність мийно-дезінфекційних засобів для людини за визначенням їхньої цитотоксичної дії у досліді на культурі клітин *in vitro*.

Матеріал та методи дослідження. Досліджено цитотоксичну дію мийно-дезінфекційних засобів «Біоблиск», «Блиск Плюс» і «Блиск» (виробник ПП «ГІ-ГІЄНІКС», Польща), які містять різні хімічні сполуки як діючі речовини.

Мийно-дезінфекційний засіб «Біоблиск» володіє бактерицидними та противірусними властивостями. До складу засобу входять четвертинно амонієві сполуки (ЧАС) – дидецилдиметиламонію хлорид (10%), неіонні поверхнево-активні речовини (ПАР, 5-15%), катіонні ПАР (5-15%), EDTA і солі (5-15%), pH=10. Для ручного

або автоматичного миття використовується 5% робочий розчин, призначений для одночасного миття і дезінфекції обладнання і різних емностей у харчовій промисловості та закладах охорони здоров'я.

«Блиск Плюс» (мийно-дезінфекційний засіб з антибактеріальними, протівірусними та протигрибковими властивостями) містить неаніонні ПАР (5-15%), аніонні ПАР (<5%), амфотерні ПАР (<5%), ароматичну композицію, консерванти, pH=2. Засіб призначено для миття та дезінфекції сильно забруднених поверхонь. Рекомендовано використовувати 1-10% робочий розчин.

Мийний засіб «Блиск» з дезінфекційними властивостями містить лимонну кислоту (1-4%), стеаринову кислоту (<1,5%), неіонні ПАР (<5%), аніонні ПАР (<5%), pH=3. Засіб призначений для одночасного миття і дезінфекції обладнання та різних емностей у харчовій промисловості, закладах охорони здоров'я. Для ручного або автоматичного миття рекомендовано використовувати 1-10% робочий розчин.

Для оцінки потенційної небезпечності МДЗ було обрано культуру клітини лінії A-549 (недрібноклітинного раку легень) з клітинного банку Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології імені Р.Є. Кавецького НАН України. Вибір культури був обумовлений тим, що застосування МДЗ на виробництві та у побуті може сприяти потраплянню їх до організму людини, передусім інгаляційним шляхом.

Під час дослідження клітини A-549 культивували у поживному середовищі RPMI 1640 з вмістом 4 ммоль/л L-глутаміну, 10,0% ембріональної телячої сироватки і 40 мкг/мл гентаміцину у термостаті-інкубаторі з 5,0% CO₂ за температури 37°C. Оцінку цитотоксичної дії проводили за умови наявності у клітинній суспензії не менше 90% живих клітин. Для дослідження суспензію клітин у концентрації 1x10⁵ клітин/мл вносили по 100 мкл у лунки 96-лункового планшета (вихід – 1x10⁴ клітин на лунку), інкубували 24 години у термостаті CO₂-інкубаторі за температури 37°C для адгезії та утворення моношару. Далі у кожен дослідну лунку вносили по 100 мкл відповідного розведення МДЗ, використовуючи не менше 3 паралелей на кожне розведення. Серію розведень різних концентрацій МДЗ готували у по-

живному середовищі для інкубації клітин. У контрольні лунки вносили лише 100 мкл культурального середовища. Планшети інкубували у термостаті-інкубаторі 24 години за температури 37°C. Після культивування із кожної лунки обережно відбирали середовище, промивали клітини внесенням 150 мкл теплового буферного розчину. Дослідження цитотоксичної дії МДЗ виконано за допомогою загальновизнаних методів: МТТ-тест та тест з сульфородаміном В (СРБ-тест) [9].

Принцип МТТ-тесту заснований на здатності ферменту сукцинатдегідрогенази мітохондріальної мембрани клітин відновлювати жовту сіль 3-[4,5-діметилтіазол-2-іл]-2,5-діфенілтетразолію бромід (МТТ) до кристалів формазану фіолетового кольору, що накопичуються у результаті цієї реакції у цитоплазмі живих клітин. Таким чином, за ін-

тенсивністю накопичення кристалів формазану у цитоплазмі можна судити про рівень мітохондріального дихання клітини, що є показником її функціональної активності та життєздатності. Кількість утвореного формазану у клітинному моношарі є пропорційною наявній кількості живих клітин. Тест з аніонним барвником сульфородаміном В (СРБ-тест) заснований на його здатності взаємодіяти з білками клітин, що дозволяє чітко визначити зниження чи підвищення проліферації клітин. В обох тестах визначали оптичну густину вмісту лунок з довжиною хвилі 540 нм за допомогою мультилункового спектрофотометра Sunrise Тесла (Австрія). Оцінку результатів проводили за формулою [9]:

$$КЖК = \frac{ОГ_{дк}}{ОГ_{кк}} \times 100\%$$
де КЖК – кількість життєздатних клітин, ОГ_{кк} – оптична густина у лунках з контрольними клітинами, ОГ_{дк} – оптична густина у лунках з дослідними клітинами.

Для обчислення цитотоксичних концентрацій (LC₅₀) МДЗ застосовано пробіт-аналіз за допомогою стандартного пакета програм Microsoft Office Excel 2007 та Statistica Basic 13.3 for Windows (AXA9051924220FAACD-N).

Результати дослідження та їх обговорення. Результати визначення цитотоксичної активності засобів «Біоблиск», «Блиск Плюс» та «Блиск» показали таке (рис. 1-4).

За даними МТТ-тесту, найбільшу токсичну дію щодо клітин лінії А-549 виявляв «Біоблиск», а найменшу – «Блиск». Так, за впливу 1,0% розчину «Біоблиску» у лунках залишилося 18,8% життєздатних клітин, «Блиску Плюс» – 20,6%, «Блиску» – 22,9%. Після інкубації клітин з досліджуваними МДЗ у найменшій концентрації (0,015%) життєздатними залишилося понад 70,0% клітин: «Біоблиск» – 71,4%, «Блиск Плюс» – 76,9%,

Рисунок 1
Цитотоксична активність мийно-дезінфекційних засобів на клітини легень людини лінії А 549

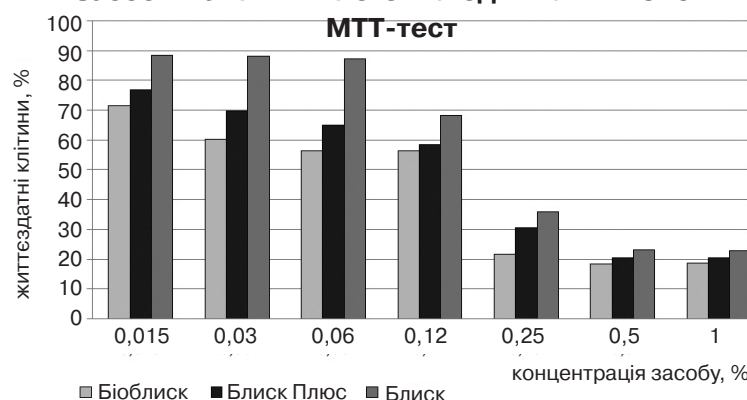
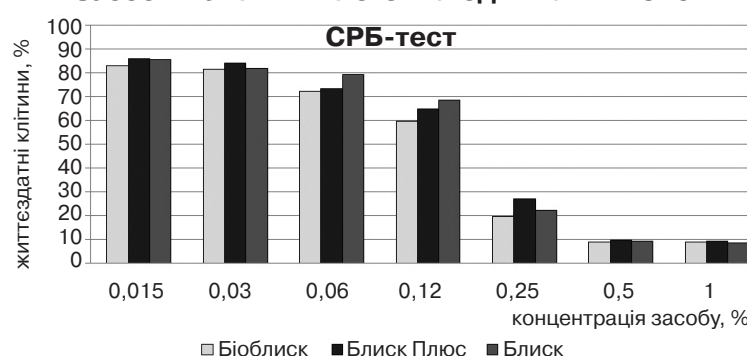


Рисунок 2

Цитотоксична активність мийно-дезінфекційних засобів на клітини легень людини лінії А 549



ASSESSMENT OF THE POTENTIAL TOXICITY OF DETERGENTS WITH DISINFECTANTS PROPERTIES ON CELL CULTURE IN VITRO

Dmytrukha N.M., Korolenko T.K., Lahutina O.S., Lehkostup L.A.

State Institution «Kundiiev Institute of Occupational Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Detergents with disinfectants properties today are widely used in various fields of human activity for cleaning surfaces, equipment, tools while destroying infectious agents. An active substance, as disinfectants, it contains various chemical compounds with antimicrobial, antiviral and antifungal properties. To establish the safety of these substances, along with toxicological studies on animals, experiments are conducted on alternative in vitro test systems, in particular on cell culture, which allows to quickly assess and predict the potential toxicity of detergents to humans and other living organisms.

The purpose of the study was assessment of the potential danger of detergents and disinfectants for humans by determining their cytotoxic effects in experiments on cell culture in vitro.

Material and methods. Studies were performed to evaluate the cytotoxic effect of

detergents with disinfectants properties : «Bioblysk», «Blysk Plus» and «Blysk» (manufactured by PE «HYGIENICS», Poland) on the lung cancer cells (line A-549) using cytochemical methods: MTT – with methyltetrazolium blue and CRB-test with sulfordamine B.

Results. It was found that all detergents have the greatest cytotoxic effect on A-549 cells at a concentration of 1.0% of the native solution. The lowest concentrations 0.03% and 0.015% have no toxic effect on cells. With the help of probit analysis based on the obtained results, LC_{50} values were calculated: for «Bioblysk» – 0.15% (MTT test) and 0.15% (CRP test); for «Blysk Plus» LC_{50} – 0.25% (MTT test) and 0.2% (CRP test); for «Blysk» – 0.2% (MTT test and CRP test). LC_{50} values for detergents were 10 times lower than the recommended minimum concentrations of working solutions. **Conclusions.** The obtained data indicate that the cytotoxicity effect of detergents on A-549 cells was manifested by the effect on mitochondrial function and protein synthesis. The severity of studied drugs toxic effect depended on its chemical composition and pH, concentration in the incubation medium. The calculated LC_{50} values indicate their possible danger to the respiratory system, so they require appropriate protection.

Keywords: detergents and disinfectants, cytotoxicity, cell culture.

«Блиск» – 88,5% (рис. 1).

У тесті з барвником сульфородаміном Б (СРБ-тест) найбільшу цитотоксичну дію встановлено для 1,0% розчину «Блиск», де кількість життєздатних клітин становила 8,6%, за впливу 1,0% засобів «Біоблиск» і «Блиск Плюс» – 8,9% і 9,2% відповідно. Після інкубації клітин з найменшою концентрацією МДЗ (0,015%) кількість життєздатних клітин була більше 80,0%, зокрема за впливу «Біоблиску» – 82,6%, «Блиску Плюс» – 86,0%, «Блиску» – 85,6% (рис. 2).

За морфологічними ознаками цитотоксична дія досліджуваних МДЗ характеризувалася порушенням моношару та змінами форми клітин, ступінь і виразність яких залежала від їх концентрації в інкубаційному середовищі. Так, у МТТ-тесті у контрольних лунках у клітинах спостерігали активне

утворення кристалів формазану, що свідчить про високу метаболічну активність мітохондрій. Після додавання до культурального середовища усіх трьох досліджуваних МДЗ у концентрації 1,0% від нативних розчинів спостерігали лізис клітин, руйнування моношару і цілковиту відсутність кристалів формазану. Після інкубації клітин з засобами у концентрації 0,5% моношар порушений, міжклітинні контакти і кристали формазану відсутні. За впливу МДЗ у концентрації 0,25% від нативного препарату також спостерігали порушення моношару і зміни форми клітин, в окремих клітинах були присутні кристали формазану. Досліджувані засоби у дозі 0,03% і 0,015% розчинів суттєво не впливали на життєздатність клітин А-549. За дії цих концентрацій інтенсивність утворення криста-

лів формазану у клітинах практично була близькою до клітин у контрольних лунках (рис. 3).

За даними СРБ-тесту, у контрольних лунках цілісність моношару, структура та мембрани клітин А-549 не були порушені, а інтенсивність забарвлення свідчить про високий рівень синтезу білка у них та проліферативну активність. У дослідних лунках спостерігали певні морфологічні зміни клітин А-549 (рис. 4). Зокрема, розчини МДЗ у концентрації 1,0% викликали загибель майже всіх клітин. Після інкубації клітин з засобом «Біоблиск» у концентрації 0,5% були наявні округлені клітини, контакти між ними втрачено, синтез білка слабо виражений.

Засоби «Блиск Плюс» і «Блиск» у концентрації 0,5% проявляли менш виражену цитотоксичну дію, при цьому

моношар клітин порівняно з контролем був нещільним, наявна незначна втрата міжклітинних контактів. Досліджувані засоби у концентрації 0,03% і 0,015% суттєво не впливали на морфологію клітин, при цьому суцільність моношару, наявність міжклітинних контактів, а також проліферативна активність клітин (за синтезом білка) не мали відмінностей порівняно з контролем (рис. 4).

Підсумовуючи результати дослідження, можна відзначити, що досліджувані МДЗ найбільшу цитотоксичну дію виявляли у концентрації 1,0%, яку можна віднести до діючої, що співпадає з мінімальною концентрацією робочих розчинів цих засобів (1-10%). Усі три досліджувані МДЗ у концентрації 0,03% не викликали суттєвих змін у життєдіяльності клітин, тому цю

концентрацію можна віднести до недіючої.

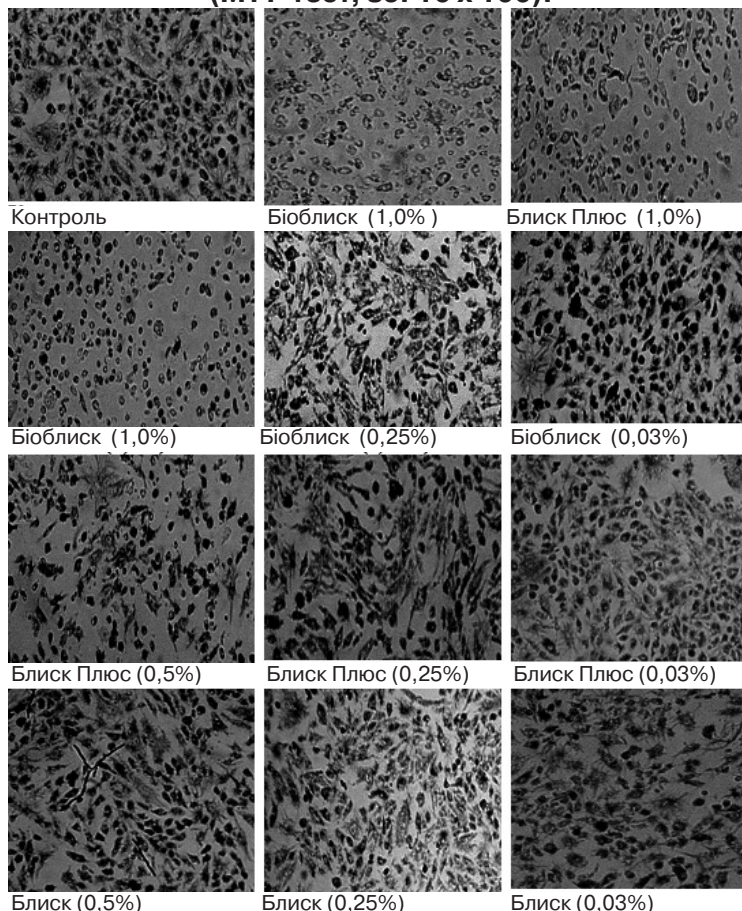
За допомогою пробіт-аналізу на основі отриманих результатів були розраховані значення LC_{50} – концентрацію МДЗ, що викликала загибель 50% клітин. Так, для засобу «Біоблиск» значення LC_{50} у МТТ-тесті відповідає 0,15% розчину, у СРБ-тесті – 0,15%; для засобу «Блиск Плюс» значення LC_{50} у МТТ-тесті – 0,18%; СРБ-тесті – 0,2%; для засобу «Блиск» значення LC_{50} становили у МТТ-тесті і СРБ-тесті – 0,2%. Розраховані значення LC_{50} для МДЗ виявилися на порядок меншими, ніж рекомендовані концентрації для їхніх робочих розчинів.

Висновки

1. Досліджувані мийно-дезінфекційні засоби чинили цитотоксичну дію на клітини А-549, яка залежала від їхнього хімічного складу, кон-

Рисунок 3

Морфологічні зміни у клітинах лінії А-549 за впливу засобів «Біоблиск», «Блиск Плюс» і «Блиск» (МТТ-тест, зб. 10 x 100).



центрації у середовищі культивування клітин та рН розчинів. Найбільш токсичним виявився «Біоблиск» на основі ЧАС.

2. Цитотоксична дія досліджуваних МДЗ характеризувалася зниженням відсотка життєздатних клітин за рахунок впливу на активність мітохондрій, проліферацію і процес синтезу білка у клітинах.

3. Результати дослідження і дані інших авторів дозволяють говорити, тестування на культурі клітин надає інформацію про цитотоксичну активність МДЗ та їхню потенційну небезпеку для людини та інших живих істот.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коваленко В.Л., Лясо-та В.П., Балацький Ю.О., Синицин В.А., Головка А.М., Малина В.В. та ін. Загальні методи профілактики шляхом застосування комплексних дезінфекційних засобів : наук. посіб. Київ ; Ніжин : Лисенко М.М., 2017. 407 с.

2. Прокудіна Н.О. Сучасні дезінфектанти: плюси і мінуси. *Сучасне птахівництво*. 2016. № 4 (161). С. 19-22.

3. Регламент Ради (ЄС) № 440/2008 «Що встановлює методи тестування відповідно до Регламенту Європейського Парламенту та Ради (ЄС) № 1907/2006 про реєстрацію, оцінку, авторизацію і обмеження хімічних речовин та препаратів (REACH)» від 30.05.2008.

4. Трахтенберг І.М., Коваленко І.М., Кокшарева Н.В., Жмінько П.Г. та ін. Альтернативні методи і тест-системи. К. : Авіценна, 2008. 268 с.

5. Hartung T., Gstraunthaler G., Coecke S. et al. Good Cell Culture Practice (GCCP) – an Initiative for Standardization and Quality Control of *in Vitro* Studies. The Establishment of an ECVAM. Task Force on GCCP. *ALTEX*. 2001. № 1 (18). P. 75-78.

6. Combes R.D. The Use of Human Cells in Biomedical Research and Testing. *Altern. Lab. Anim.* 2004. № 32. P. 43-49.

7. Дмитруха Н.Н. Культура клеток как *in vitro* модель в токсикологических исследованиях. *Медікс-Антиейджинг*. 2013. № 3 (33). С. 50-55.

8. Кривошия П.Ю., Рудь О.Г., Лисиця А.В. Визначення цитотоксичності антимікробних препаратів дезінфектантів на культурі клітин нирки теляти. *Вісник аграрної науки*. 2021. Т. 99, № 1. С. 40-46.

9. Якубчак О.М., Загребельний В.О., Адаменко Л.В. Встановлення порогової концентрації та мутагенності дезінфекційного засобу для культур клітин. *Ветеринарна медицина*. 2011. Вип. 95. С. 88-90.

10. Трахтенберг І.М., Ульберг З.Р., Чекман І.С., Дмитруха Н.М. та ін. Оцінка безпеки лікарських нанопрепаратів. Методичні рекомендації. К., 2013. 108 с.

REFERENCES

1. Kovalenko V.L., Liasota V.P., Balatskyi Yu.O., Synytsyn V.A., Holovko A.M., Malyna V.V. et al. Zahalni metody profilaktyky shliakhom zastovuvannia kompleksnykh dezinfikiuichykh zasobiv : naukovyi posibnyk [General Methods of Prevention through the Use of Complex Disinfectants: a Scientific Guide]. Kyiv ; Nizhyn ; 2017 : 407 p. (in Ukrainian).

2. Prokudina N.O. Suchasni dezinfektanty: pliusy i minusy [Dry Disinfectants: Pros and Cons.]. *Suchasne ptakhivnytstvo*. 2016 ; 4 (161) : 19-22 (in Ukrainian).

3. Commission Regulation (EC) № 440/2008 of 30 May 2008 laying down test methods pursuant to Regulation (EC) № 1907/2006 of the European Parliament and of the Council on the Registration, Evaluation, Authorisation and

Restriction of Chemicals (REACH).

4. Trakhtenberh I.M., Kovalenko I.M., Kokshareva N.V., Zhminko P.H. et al. Alternatyvni metody i test-systemy [Alternative Methods and Test-Systems]. Kyiv : Avitsenna ; 2008 : 268 p. (in Ukrainian).

5. Hartung T., Gstraunthaler G., Coecke S. et al. Good Cell Culture Practice (GCCP) – an Initiative for Standardization and Quality Control of *in Vitro* Studies. The Establishment of an ECVAM. Task Force on GCCP. *ALTEX*. 2001 : 1 (18) : 75-78.

6. Combes R.D. The Use of Human Cells in Biomedical Research and Testing. *Altern. Lab. Anim.* 2004 ; 32 : 43-49.

7. Dmytrukha N.N. Kultura kletok kak *in vitro* model v toksikologicheskikh issledovaniakh [Cell Culture as *in Vitro* Model in Toxicological Research]. *Mediks-Antieidzhing*. 2013 ; 3 (33) : 50-55 (in Russian).

8. Kryvoshyia P.Yu., Rud O.H. and Lysytsia A.V. Vyznachennia tsytotoksychnosti antymikrobnnykh preparativ dezinfektantiv na kulturi klityn nyrky teliaty [Determination of Cytotoxicity of Germicides and Disinfectants on the Culture of Kidney Cells of a Calf]. *Visnyk ahrarnoi nauky*. 2021 ; 99 (1) : 40-46 (in Ukrainian).

9. Yakubchak O.M., Zahrebelnyi V.O. and Adamenko L.V. Vstanovlennia porohovoi kontsentratsii ta mutagennosti dezinfektsiinoho zasobu dlia kultur klityn [Definition of Threshold Concentration and Mutagenic Disinfectant for Cell Cultures]. *Veterynarna medytsyna*. 2011 ; 95 : 88-90 (in Ukrainian).

10. Trakhtenberh I.M., Ulberh Z.R., Chekman I.S., Dmytrukha N.M. et al. Otsinka bezpeky likarskykh nanopreparativ. Metodychni rekomendatsii [Assessment of Drug Nanopreparations Safety. Methodological Advice]. Kyiv ; 2013 : 108 p. (in Ukrainian).
Надійшло до редакції 19.01.2022

Морфологічні зміни у клітинах лінії А-549 за впливу засобів «Біоблиск», «Блиск Плюс» і «Блиск» (СРБ-тест, зб. 10 x 100)

