

## ВИЗНАЧЕННЯ СЕРЕДНЬОСМЕРТЕЛЬНИХ ДОЗ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ «БРОВАСЕПТОЛ КОНЦЕНТРАТ» ДЛЯ ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИН

**Фотіна Г.А.**, к.вет.н., доцент кафедри епізоотології та паразитології Сумського національного аграрного університету, м. Суми

**Анотація.** В роботі наведені данні з визначення середньо смертельних доз препарату «Бровасептол концентрат» встановлено, що його  $DL_{50}$  за внутрішньо шлункового введення (в мл/кг маси тіла) склала 22,75 – 22,77, це відповідає 4550 – 4555 мг/кг маси тіла суми діючих речовин, що згідно класифікації речовин за токсичністю, даний препарат належить до IV класу токсичності – малотоксичні речовини.

**Ключові слова:** антибіотикорезистентність, препарат, бровасептол концентрат, гостра токсичність, лабораторні тварини.

Серед інфекційної патології птиці – найбільш поширені і завдають значних економічних збитків – бактеріальні хвороби. Вони порушують захворювання: дихальних шляхів (мікоплазмоз, авібактеріоз); шлунково-кишкового тракту (сальмонельоз, ешерихіоз); репродуктивної системи (нейсеріоз) тощо [1].

Кожне захворювання має свої виняткові особливості, зумовлені: природою збудника; видом ураженого поголів'я птиці; шляхами передачі інфекції і, відповідно – особливостям профілактики й заходів боротьби. У більшості випадків ці захворювання перебігають одно типово, мають подібні клінічні ознаки, тому – орієнтуючись лише на симптоми захворювань й перебігу хвороби їх, буде надто важко відрізнити одне від одного [2,3]. Загально відомо, що для контролювання епізоотологічного процесу, необхідно точно ідентифікувати збудник захворювання. Тому знання етіологічного фактора кожного інфекційного захворювання відкриває шляхи для ефективного вирішення проблеми, розробки заходів оздоровлення та подальшої профілактики захворювання [4, 5].

Заразом, цінним ланцюгом у профілактиці бактеріальних інфекцій є визначення чутливості збудників до антибактеріальних препаратів [4, 6]. При цьому слід враховувати, що одною із основних проблем лікування бактеріальних хвороб являється резистентність їх збудників до загально вживаних хіміотерапевтичних засобів. Виходячи з цього звісно, що головним принципом запобігання набуттю резистентності є обґрунтована ротація антибактеріальних препаратів [7]. Для її забезпечення необхідно мати арсенал відповідних засобів. Тому створення комплексних препаратів з широким колом дії, які є не токсичними для тварин та птиці є вельми важливим завданням для фахівців галузі ветеринарної фармацевтики.

В зв'язку з цим **метою** наших досліджень було визначення, за різними методами, середньолетальні дози нового комплексного препарату «Бровасептол концентрат» на лабораторних тваринах.

**Матеріали та методи.** Робота виконувалась в умовах лабораторії «Ветеринарна фармація» факультету ветеринарної медицини Сумського національного аграрного університету.

Досліди з визначення середньо летальних доз препарату «Бровасептол концентрату» при внутрішньошлунковому введенні проводили у дві серії [8]. Препарат «Бровасептол концентрат» це дрібно дисперсний порошок світло-жовтого кольору, добре розтворюється у воді. 1 грам препарату містить сульфадиметоксин натрієву сіль – 300 мг, сульфадіазин натрієву сіль – 300 мг та триметоприм – 120 мг [9].

В першій серії досліді було використано чотири групи білих мишей, яких підбирали за принципом аналогів (4 дослідних і 1 контрольна) по 10 тварин у кожній. Препарат вводили зранку натще, внутрішньошлунково, одноразово за допомогою шприца з'єданого з зондом у дозах 0,1; 0,3; 0,5 та 0,7 мл препарату на одну тварину (це на 1 кг маси тіла відповідно становило (мл препарату / мг діючої речовини): 5/1000; 15/3000; 25/5000 та 35/7000). Контрольним тваринам вводили фізіологічний розчин по 0,7 мл на тварину. З метою більш точного визначення середньосмертельних доз експериментального препарату «Бровасептол концентрату» була проведена друга серія дослідів з міждозовим інтервалом 0,5 мл/кг маси тварини. В цій серії досліді використано 11 груп білих мишей (10 дослідних і 1 контрольна) по 10 тварин у кожній. Мишей у групи підбирали за принципом аналогів.

**Результати досліджень.** Результати визначення летальних доз препарату «Бровасептол концентрату» при внутрішньошлунковому введенні білим мишам представлені у таблиці 1.

Таблиця 1

**Результати визначення DL<sub>50</sub> «Бровсептол концентрат» за внутрішньошлункового введення білим мишам**

Дози препарату, мл/кг маси	Загинуло /вижило, тварин
5,0	0/10
15,0	0/10
25,0	10/0
35,0	10/0

З наведених результатів слідує, що дози 25 мл, та вище, на кг маси тіла лабораторних тварин спричиняли 100% загибель мишей.

Результати другої серії дослідів наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

**Параметри для розрахунку DL<sub>50</sub> «Бровасептол концентрат» отримані за внутрішньошлункового введення білим мишам**

Група тварин	Доза		Загинуло /вижило, тварин	Група тварин	Доза		Загинуло /вижило, тварин
	препарат, мл/кг	ДР, мг/кг			препарат, мл/кг	ДР, мг/кг	
1	20,5	4100	0/10	6	23,0	4600	6/4
2	21,0	4200	1/9	7	23,5	4700	7/3
3	21,5	4300	2/8	8	24,0	4800	8/2
4	22,0	4400	3/7	9	24,5	4900	9/1
5	22,5	4500	4/6	10	25,0	5000	10/0

Визначення середньо смертельних доз препарату «Бровасептол концентрат» провели трьома методами. Результати визначення за методом Г. Першина (1939, 1950) подано в таблиці 3.

Таблиця 3

**Визначення середньосмертельних доз препарату «Бровасептол концентрат» за внутрішньошлункового введення білим мишам за Г. Першином (1950)**

Дози препарату, мл/кг маси	20,5	21,0	21,5	22,0	22,5	23,0	23,5	24,0	24,5	25,0
Результат (загинуло /вижило) екз.	0/10	1/9	2/8	3/7	4/6	6/4	7/3	8/2	9/1	10/0
Відсоток тварин, які загинули	0	10	20	30	40	60	70	80	90	100
a + b	41,5	42,5	43,5	44,5	45,5	46,5	47,5	48,5	49,5	
m – n	10	10	10	10	20	10	10	10	10	
(a + b) • (m – n)		415	425	435	445	910	465	475	485	495

$$DL_{50} = \frac{\sum[(a + b) \cdot (m - n)]}{200} = \frac{415+425+435+445+910+465+475+485+495}{200} = \frac{4550}{200} = 22,75$$

Отже, виходячи з розрахунків за методом Г. Першина (1939, 1950) середньосмертельна доза (DL<sub>50</sub>) препарату «Бровасептол концентрат» за внутрішньошлункового введення для білих мишей становить 22,75 мл/кг маси тіла тварин, що за сумою діючих речовин становить 4550 мг/кг маси тіла тварин.

Визначення середньо смертельних доз препарату «Бровасептол концентрат» за Г. Кербером (1931) подано в таблиці 4.

Виходячи з даних розрахунку середньо смертельної дози препарату «Бровасептол концентрат» за введенн в шлунок за Г. Кербером, встановлено, що DL<sub>50</sub> для білих мишей становить 22,75 мл препарату на кг маси тіла тварин, що за сумою діючих речовин становить 4550 мг / кг маси тіла.

**Визначення середньосмертельних доз препарату «Бровасептол концентрат» за внутрішньо шлункового введення білим мишам за Г. Кербером (1931)**

Дози препарату, мл/кг	20,5	21,0	21,5	22,0	22,5	23,0	23,5	24,0	24,5	25,0
Вижило тварин	10	9	8	7	6	4	3	2	1	0
Загинуло тварин	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10
z	0,5	1,5	2,5	3,5	5,0	6,5	7,5	8,5	9,5	
d		0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
z d		0,25	0,75	1,25	1,75	2,5	3,25	3,75	4,25	4,75

$$DL_{50} = DL_{100} - \frac{\sum(z d)}{m} = 25,0 - \frac{0,25+0,75+1,25+1,75+2,5+3,25+3,75+4,25+4,75}{10} = 22,75$$

Результати визначення середньо смертельних доз препарату «Бровасептол концентрат» за Б.М. Штабським (1980) подані в таблиці 5.

Таблиця 5

**Параметри для визначення середньосмертельних доз препарату «Бровасептол концентрат» за Б.М. Штабським (1980)**

Y	X	
	мл (препарату) /кг	мг (діючої речовини) /кг
40,00	22,5	4500
60,00	23,0	4600
70,00	23,5	4700
$\Sigma = 170,00$	$\Sigma = 69,0$	$\Sigma = 13800$

Відповідно до методики розрахунку  $\alpha$ , згідно з формулою (4) =  $(70,00 - 40,00) : (4700 - 4500) = 30 : 200 = 0,15$ ;

$b$  із формули (5) =  $(170,00 - 0,15 \cdot 13800) : 3 = (170,00 - 2070) : 3 = -1900 : 3 = 633,333$ ;

$$DL_{50} = (50 + 633,333) : 0,15 = 683,333 : 0,15 = 4555,553 \text{ мг/кг};$$

$$DL_{16} = (16 + 633,333) : 0,15 = 649,333 : 0,15 = 4328,886 \text{ мг/кг};$$

$$DL_{84} = (84 + 633,333) : 0,15 = 717,333 : 0,15 = 4782,22 \text{ мг/кг};$$

$$2\alpha = DL_{84} - DL_{16} = 4782,22 - 4328,886 = 453,334;$$

$$m = 2\alpha : (\sqrt{2} \cdot N) = 453,334 : \sqrt{2} \cdot 30 = 453,334 : 7,746 = 58,525;$$

$$mt = 58,525 \cdot 2,11 = 123,488;$$

$$H_g = DL_{50} - mt = 4555,553 - 123,488 = 4432,065;$$

$$B_g = DL_{50} + mt = 4555,553 + 123,488 = 4679,041.$$

Отже, середньосмертельна доза препарату «Бровасептол концентрат» для білих мишей за внутрішньошлункового введення згідно розрахунків за методом

Б.М. Штабського у перерахунку на суму діючих речовин становить:

$$DL_{50} = 4555,553 (4432,065 \div 4679,041) \text{ мг/кг.}$$

Порівняльні данні середньо смертельних доз препарату «Бровасептол концентрат» за внутрішньошлункового введення, за різними методами підрахунку, наведено у таблиці 6.

Таблиця 6.

**Порівняльні данні середньосмертельних доз препарату «Бровасептол концентрату» для білих мишей за внутрішньо шлункового введення за різними методами**

Метод підрахунків за:	DL <sub>50</sub> за внутрішньошлункового введення в мл/кг маси тіла	DL <sub>50</sub> за внутрішньошлункового введення в мг/кг маси тіла (за діючою речовиною)
Г. Першиним	22,75	4550
Г. Кербером	22,75	4550
Б.М. Штабським	22,778 (22,160 ÷ 23,395)	4555,553 (4432,065 ÷ 4679,041)

Виходячи із співставлення показників слідує, що результати отримані шляхом обчислень за різними методами є аналогічні, що свідчить про достатньо високу точність проведеного експерименту.

**Висновок.** За результатами проведених досліджень з визначення середньо смертельних доз препарату «Бровасептол концентрат» встановлено, що його DL<sub>50</sub> за внутрішньо шлункового введення (в мл/кг маси тіла) склала 22,75 – 22,77, це відповідає 4550 – 4555 мг/кг маси тіла сумі діючих речовин, що згідно класифікації речовин за токсичністю, даний препарат належить до IV класу токсичності – малотоксичні речовини.

**Перспективи подальших досліджень.** Провести клінічні дослідження препарату в лабораторних умовах та умовах виробництва з метою визначення терапевтичної дози препарату .

**Список літератури:**

1. O'Brien T. F. The global epidemic nature of antimicrobial resistance and the need to monitor and manage it locally / T. F. O'Brien // Clin. Infect. Diseases. — 2007. — Vol. 24. — № 1.— P. 2–8.
2. Малахеева Л. И. Резистентность микроорганизмов и современная стратегия использования антибактериальных препаратов / Л. И. Малахеева // Ветеринарная жизнь. — 2008. — №10 (106). — С. 13-14.
3. Рабинович М. И. Особенности комбинированного применения ряда химиотерапевтических средств / М. И. Рабинович // Ветеринария. —2001. — № 7. — С. 59–62.
4. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів: метод. вказівки [затверджені Наказом МОЗ України № 167]. — Київ. – 2007.
5. Федотов С. Новые подходы к диагностике ассоциированных инфекций у кур / С. Федотов, М. Черных, Е. Капитонов // Птицеводство. – 2010. – № 5. – С. 37-39.

6. Березовский А.В. Современные химиотерапевтические средства в технологии птицеводства / А.В. Березовский, А. А. Фотина. – Киев: ДИА. – 2010. – 72 с.

7. Перспектива застосування нових антимикробних препаратів у птахівництві / Ю.М. Косенко, І.К.Авдосьєва, В.П. Музика [та ін.] // Технічний бюллетень. – Львів. – 2011. – Вип.12. – №1, 2. – С. 456-458.

8. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів / І. Я. Коцюмбас, О. Г. Малик, І. П. Патерега [та ін.]. – Львів: Тріада плюс. – 2006 – 360 с.

9. Препарат ветеринарний Бровасептол-концентрат. Технічні умови ТУ У 24.4-14332579-070:2012. – 21 с. / Березовський А.В., Фотіна Г.А., Руденко О.А.

**Рецензент** – д.вет.н., професор Кассіч В.Ю.

### **ОПРЕДЕЛЕНИЕ СРЕДНЕСМЕРТЕЛЬНЫХ ДОЗ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА «БРОВАСЕПТОЛ КОНЦЕНТРАТ» НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ**

**Фотина А.А.**, к. вет.н., доцент кафедры эпизоотологии и паразитологии Сумской национальной аграрный университет, г.Сумы

Целью исследований было определение среднесмертельных доз антибактериального препарата «Бровасептол концентрат» на лабораторных животных. Работа выполнялась в условиях лаборатории «Ветеринарная фармация» факультета ветеринарной медицины Сумского национального аграрного университета. Опыты по определению среднесмертельных доз препарата «Бровасептол концентрата» при внутрижелудочном введении проводили в две серии. В первой серии опыта было использовано четыре группы белых мышей, которых подбирали по принципу аналогов (4 опытных и 1 контрольная) по 10 голов в каждой. Препарат вводили утром натошак, внутрижелудочно, однократно с помощью шприца соединенного с зондом в дозах 0,1; 0,3; 0,5 и 0,7 мл препарата на одно животное (соответственно на 1 кг массы мл препарата / мг действующего вещества: 5 /1000, 15 /3000, 25 /5000 и 35 /7000 ). Контрольным животным вводили физиологический раствор по 0,7 мл на животное. С целью более точного определения среднесмертельных доз экспериментального препарата «Бровасептол концентрата» была проведена вторая серия опытов с использованием меж дозового интервала 0,5 мл / кг массы животного. В этой серии опыта использовано 11 групп белых мышей (10 опытных и 1 контрольная) по 10 голов в каждой. Животных в группы подбирали по принципу аналогов. Расчет среднесмертельных доз препарата «Бровасептол концентрат» проводили методом Г. Першина, Г. Кербера и Б. Штабского. Сравнивая результаты  $DL_{50}$  «Бровасептол концентрат» при внутрижелудочном введении разными методами подсчета можно сделать вывод, что препарат относится к IV классу токсичности (малотоксичные вещества).

## **DETERMINATION OF THE MEAN DOSES OF ANTIBACTERIALLY DRUG "BROWSEPOLL CONCENTRATE" ON LABORATORY ANIMALS**

**Fotina H.A.**, PhD, associate Professor department of epizootiology and parasitology Sumy national agrarian University, Sumy

The aims of the research were the creation of a new comprehensive product for prevention and treatment of bacterial diseases and explore its toxicity in laboratory animals. The work was performed in the conditions of laboratory of Veterinary pharmacy, department of veterinary medicine Sumy national agrarian University. Experiments on determination of acute toxicity of the preparation "Browsepoll concentrate" at intragastrically carried out in two series. In first series of the experience was used four groups of mice, which were selected according to the principle analogues (4 research and 1 control) 10 goals in each. The drug was administered in the morning in empty stomach, intragastrically, once, using a syringe connected to probe in doses 0,1; 0,3; 0.5 and 0.7 ml of the preparation per animal (accordingly on 1 kg of weight ml / mg active substance: 5/1000, 15 /3000, 25 /5000 and 35 /7000). Control animals were injected saline 0.7 ml per animal. For an more accurate definition of average dose of the experimental drug "Browsepoll concentrate" was held the second series of experiments with the use of inter-dose interval of 0.5 ml / kg of the animal. In this series experience used 11 groups of mice (10 experienced and 1 controls) to 10 animals each. Animals in the group selected on the principle analogues. The determine of average doses of the drug " Browsepoll concentrate" was performed by Pershina, Cerber and B. Shtabskiy. Comparing the results of high toxicity of the preparation " Browsepoll concentrate "at intragastrical injection by different methods of calculation can conclude, that the preparation is not toxic to white mice and in accordance GOST 12.1.007-76 it should be assigned to the third class of toxicity (Low-toxic substances).

### **Відомості про автора**

**Фотіна Ганна Анатоліївна** – к.вет.н., доцент кафедри епізоотології та паразитології Сумського національного аграрного університету  
40021, м. Суми  
вул. Кірова, 144/2, кв. 74  
Тел.. +380992386224

E-mail: [annafotina@mail.ru](mailto:annafotina@mail.ru)