

ВИЗНАЧЕННЯ ПАРАМЕТРІВ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ НА БІЛИХ ЩУРАХ АНТИПРОТОЗОЙНОГО ПРЕПАРАТУ «РОБЕНКОКСУ» ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ РІЗНИХ МЕТОДІВ ОБЧИСЛЕННЯ

А. В. Березовський, д.вет.н., професор
Сумський національний аграрний університет

В. В. Стибель, д.вет.н., професор

І. Я. Мазур, аспірант

Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького

При визначенні параметрів гострої токсичності антипротозойного препарату «Робенкоксу» на білих щурах встановлено, що він, незалежно від методів підрахунку DL_{50} , належить до 2-го класу токсичності (практично нетоксичні речовини). Згідно з класифікацією хімічних речовин за ступенем небезпечності (ГОСТ 12.1.007-76), антипротозойний препарат «Робенкокс» належить до 5-го класу токсичності (практично нетоксичні речовини).

Ключові слова: гостра токсичність, антипротозойний препарат, білі щури, «Робенкокс».

Постановка проблеми у загальному вигляді. За сучасних умов і масштабів розвитку промислового птахівництва потрібне впровадження нових препаратів, які б могли гарантовано забезпечити зменшення економічних втрат у виробництві від загибелі молодняку та відставанні у рості і розвитку, а птиця, яка перехворіла у молодому віці, залишається носієм інвазії [1].

Для лікування та профілактики хвороб птиці є достатня кількість антигельмінтиків і еймеріостатиків [2].

Однак у ряді випадків їх застосування не завжди дає бажаний ефект, так як у перебіг хвороби може протікати у вигляді змішаної інвазії, зокрема у індикувництві – еймеріозно-гістомонозна інвазія. Основним засобом боротьби була і до сьогоднішнього дня залишається хіміотерапія.

Аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми. Одним з таких антипротозойних ветеринарних препаратів є «Робенкокс», діючою речовиною якого є робенідин гідрохлорид, яка діє на еймерії на стадіях шизонів першого та другого покоління. «Робенкокс» (робенідин гідрохлорид) вибірково порушує енергообмін клітин еймерій та гальмує процес поділу ядра, що призводить до їх загибелі. Препарат є активним до основних видів еймерій птиці *Eimeria mitis*, *E. brunetti*, *E. tenella*, *E. acervulina*, *E. maxima*, *E. necatrix* та *E. praecox*, які паразитують у курчат-бройлерів; *E. adenoides*, *E. gallopavonis*, *E. meleagrimitis*, що паразитують у індиків та *E. magna*, *E. media*, *E. stiedae*, які паразитують у кролів [1, 2].

Препарат слабо абсорбується в травному каналі та швидко виводиться з фекаліями (60-65%). Однак, безпечні переваги препарату не гарантують повної безпечності його використання.

У процесі створення та впровадження кожного нового препарату одним з етапів є його токсикологічні дослідження зі з'ясуванням гострої токсичності, зокрема на білих щурах [3-6]. Це перший етап, метою якого є одержання інформації, щодо небезпечності досліджуваного препарату в умовах короткотривалої дії, в

результаті проведення яких передбачається отримання даних про смертельні дози [4, 5]. Мається на увазі визначення середньосмертельної дози «Робенкоксу», як лікарського засобу відповідного класу токсичності [6].

Метою наших досліджень було визначення на білих щурах параметрів середньосмертельних доз препарату «Робенкоксу» за допомогою різних методів підрахунків при проведенні гострої токсичності.

Матеріали і методи досліджень.

Визначення параметрів гострої токсичності нового препарату «Робенкокс» проводили згідно з монографією «Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів» та «Методическим указанням по токсикологической оценке химических веществ и фармакологических препаратов применяемых в ветеринарии» [6, 7].

Дослідження проводили на базі віварію факультету ветеринарної медицини Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького з використанням білих щурів.

Об'єктом дослідження був обраний препарат «Робенкокс», що містить 100 мг робенідину гідрохлориду в 1 грамі препарату.

Після проведення досліджень щодо визначення токсичності «Робенкоксу» застосовували методику, викладену у виданні «Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів» за редакцією доктора ветеринарних наук, професора І.Я. Коцюмба і співав. для розрахунку середньосмертельної дози застосовували описаний у виданні метод Г. Кербера [6].

Для вираховування DL_{50} використовували безпосередні результати експерименту. Визначення гострої токсичності (DL_{50}) проводили на білих щурах. Лабораторних тварин утримували в умовах віварію згідно з діючими «Санітарними правилами щодо устрою, обладнання та утримання експериментально-біологічних клінік (віваріїв)», за температури 18-20°C та відносної вологості повітря 50-55%. Годівлю їх здійснювали

повнорационним комбікормом, за стандартною схемою. Перед початком експерименту тварин протягом 7 діб витримували в адаптаційному періоді, під час якого проводили щоденне ретельне спостереження їх клінічного стану. Перед початком досліду, задіяних в ньому тварин упродовж 3-4 годин утримували на голодній дієті.

Встановлення параметрів гострого токсичності проводили на 60 білих щурах 3-4 місячного віку, масою 180-200 г [3-6]. «Робенкоккс» вводили лабораторним тваринам внутрішньошлунково, одноразово за допомогою металевого зонда для лабораторних тварин у вигляді суспензії на 1,5 % розчині крохмалю. Дозу обчислювали у мг діючої речовини на 1 кг маси тіла.

Для проведення досліджень щодо визначення параметрів гострої токсичності «Робенкокксу» було сформовано п'ять груп тварин і одна контрольна (у кожній групі по 10 тварин). Токсичні дослідження препарату вивчали у два етапи. На орієнтовному етапі, було взято інтервал між дозами 4500 мг/кг маси тіла.

Тривалість експериментальних спостережень за лабораторними тваринами проводили впродовж 14 діб. Кожен дослід було

проведено двічі. Під час досліду враховували загальний стан і загибель лабораторних тварин і, залежно від дози препарату, вираховували середньосмертельні дози DL_{50} даної лікарської форми за методом Г. Кербера, Г. Першина, Ж.Т. Літчфільда та Ф. Уїллоксона шляхом пробіт-аналізу, найменших квадратів для пробіт-аналізу кривих летальності за В.Б. Прозоровським, способом трьох точок за Б.М. Штабським [6, 8-11].

Результати власних досліджень. За умов гострої токсичності встановлено, що щурі загинули від «Робенкокксу» після введення починаючи з перших діб, в основному, на 4-6 доби. Слід зазначити, що при повторному проведенні досліджень у нас були отримані аналогічні результати.

На орієнтовному етапі досліджень була виявлена смертельна (DL_{100}) та максимально переносима (DL_0) дози «Робенкокксу» у лабораторних тварин як лікарської форми, так і діючої речовини – робенідину гідрохлорид. В результаті проведених досліджень встановлено, що 100 % загибель білих щурів настає від дози препарату 24500 мг/кг (DL_{100}). При введенні препарату в дозі 6500 мг/кг (DL_0) всі дослідні тварини були живі (табл. 1).

Таблиця 1

Величини смертельної (DL_{100}) та максимально переносимої (DL_0) доз «Робенкокксу» для лабораторних тварин за внутрішньошлункового введення, мг/кг (n=60)

Дослідні тварини	«Робенкоккс»		У перерахунку на діючу речовину	
	DL_{100}	DL_0	DL_{100}	DL_0
Щури білі	24500	6500	2450	650

Клінічні симптоми загибелі від «Робенкокксу» в щурів проявлялися (за великих доз) прискоренням пульсу та дихання, порушенням координації руху, тремором голови, а згодом і всього тіла з настанням смерті. При зменшенні дози спостерігалось значне тривале пригнічення

тварин (до 8 доби) з поступовим настанням смерті.

Матеріали отриманих даних за визначення гострої токсичності у розгорнутому досліді препарату «Робенкокксу» на щурах висвітлені у таблиці 2.

Таблиця 2

Показники при визначенні гострої токсичності «Робенкокксу» на щурах за внутрішньошлункового введення

Вид тварин	Щури білі, n=60				
Дози за препаратом, мг/кг (за діючою речовиною)	6500 (650)	11000 (1100)	15500 (1550)	20000 (2000)	24500 (2450)
Вижило	6	4	3	1	0
Загинуло	0	2	3	5	6

Після отриманих результатів було проведено підрахунки середньосмертельної дози препарату «Робенкокксу» за різними методами.

Хід обробки отриманого матеріалу на щурах за методом Г. Кербера наведена у таблиці 3.

Таблиця 3

Обробка матеріалу за методом Г. Кербера при визначенні гострої токсичності «Робенкокксу» на щурах за внутрішньошлункового введення

Дози за препаратом, мг/кг (за діючою речовиною)	6500 (650)	11000 (1100)	15500 (1550)	20000 (2000)	24500 (2450)
Вижило	6	4	3	1	0
Загинуло	0	2	3	5	6
z	1,0	2,5	4,0	5,5	
d	4500	4500	4500	4500	
zd	4500	11250	18000	24750	

DL_{50} «Робенкоккс» у розраховували за формулою:

$$DL_{50} = DL_{100} - (\sum(zd) / m) \quad (1),$$

де DL_{100} – доза речовини, яка вивчається, і викликає загибель (ефект, який враховується) у всій групі тварин;

d – інтервал між кожними двома суміжними дозами;

z – середньоарифметичне з числа тварин, які загинули, або у котрих спостерігалася врахована реакція під впливом кожних двох суміжних доз;

m – число тварин у кожній групі.

У нашому випадку $\sum(zd) = 4500 + 11250 + 18000 + 24750 = 58500$

Згідно з формулою $DL_{50} = 24500 - (58500 : 6) = 15000$ мг/кг.

Отже, DL_{50} препарату на білих щурах за внутрішньошлункового введення при обчисленні за методом Г. Кербера становить 15000 мг/кг, а у перерахунку на діючу речовину – робеніду гідрохлорид – 1500 мг/кг.

Хід обробки отриманого матеріалу на щурах за методом Г. Першина наведений у таблиці 4.

Таблиця 4

Обробка матеріалу за методом Г. Першина при визначенні гострої токсичності «Робенкоксу» на щурах за внутрішньошлункового введення

Дози за препаратом, мг/кг (за діючою речовиною)	6500 (650)	11000 (1100)	15500 (1550)	20000 (2000)	24500 (2450)
Вижило	6	4	3	1	0
Загинуло	0	2	3	5	6
Відсоток тварин, які загинули	0	33,3	50,0	83,3	100
$a + b$	17500	26500	35500	44500	
$m - n$	33,3	16,7	33,3	16,7	
$(a + b)(m - n)$	582750	442550	1182150	743150	

DL_{50} препарату розраховували за формулою:

$$DL_{50} = \frac{\sum[(a+b)(m-n)]}{200} \quad (2),$$

де a і b – величини суміжних доз;

m і n – відповідні цим дозам частоти смертельних наслідків у відсотках

У нашому випадку:

$$\sum[(a+b)(m-n)] = 582750 + 442550 + 1182150 + 743150 = 2950600$$

Згідно з формулою $DL_{50} = 2950600 : 200 = 14753$ мг/кг.

Отже, DL_{50} препарату на білих щурах за внутрішньошлункового введення при обчисленні за методом Г. Першина становить 14753 мг/кг, а у перерахунку на діючу речовину – робеніду гідрохлорид – 1475,3 мг/кг.

При визначенні DL_{50} за Б.М. Штабським залежність відсотка летальності (Y) від дози (X) може бути описана рівнянням прямої з кутовим коефіцієнтом (a):

$$Y = aX + b \quad (3)$$

Значення a та b знаходимо за формулами:

$$a = \frac{Y_2 - Y_1}{X_2 - X_1} \quad (4)$$

$$b = \frac{\sum Y - a \sum X}{n} \quad (5)$$

Знаючи a та b , вирішуємо рівняння (3) відносно X :

$$X = \frac{Y - b}{a} \quad (6)$$

Потім послідовно підставляємо у формулу (6) значення Y , які рівні 50 %, 84 і 16 %, знаходимо DL_{50} , DL_{16} , DL_{84} та далі, як звичайно, розраховуємо σ , m , mt (t – критерій Стьюдента) та довірчі межі за формулою $DL_{50} \pm mt$.

Згідно з отриманими дослідженнями на білих щурах встановлено:

Y	X
83,3	20000
50,0	15500
33,3	11000
$\sum = 166,6$	$\sum = 46500$

Отже:

a , згідно з формулою (4) = $(83,3 - 33,3) : (20000 - 11000) = 50 : 9000 = 0,00556$;

b із формули (5) = $(166,6 - 0,00556 \cdot 46500) : 3 = (166,6 - 258,33) : 3 = -91,73 : 3 = 30,577$;

$DL_{50} = (50 + 30,577) : 0,00556 = 80,577 : 0,00556 = 14472,27$ мг/кг;

$DL_{16} = (16 + 30,577) : 0,00556 = 8377,16$ мг/кг;

$DL_{84} = (84 + 30,577) : 0,00556 = 20607,37$ мг/кг;

$2a = DL_{84} - DL_{16} = 20607,37 - 8377,16 = 12230,21$;

$$m = 2a : (\sqrt{2} \cdot N) = 12230,21 : 7,7 = 1588,339$$

$$mt = 1588,339 \cdot 2,05 = 3256,095$$

$H_g = DL_{50} - mt = 14472,27 - 3256,095 = 11216,175$;

$B_g = DL_{50} + mt = 14472,27 + 3256,095 = 17728,365$.

Отже, параметри середньосмертельної дози препарату «Робенкокс» на білих щурах при внутрішньошлунковому введенні при обчисленні за методом Б.М. Штабського становлять:

$$DL_{50} = 14472,27 (11216,175 \div 17728,365) \text{ мг/кг,}$$

а у перерахунку на діючу речовину – робеніду гідрохлорид:

$$DL_{50} = 1447,227 (1121,618 \div 1772,837) \text{ мг/кг.}$$

Суть методу найменших квадратів для пробіт аналізу кривих летальності за В.Б. Прозоровським при визначенні

середньосмертельних доз зводиться до знахо- знаходження такої прямої, відстань від якої (точніше квадрат відстані) у всіх експериментальних точок була би найменшою, тобто при розрахунках враховують «вагу» точки, яка тим більша, коли вона ближча до 50 %.

Застосовані дози (χ_a) і відповідні їм емпіричні значення летальності (γ_a) отриманих нами в дослідах результатів на білих щурах при введенні препарату «Робенкок» наведені в таблиці 5, яка є основою для роботи за методом В.Б. Прозоровського.

Таблиця 5

Розрахунок для пробіт-аналізу кривої летальності білих щурів при внутрішньошлунковому введенні препарату «Робенкок»

Дози в мг/кг χ_a	Летальність у % γ_a	Місце доз χ	Пробіти γ	„Ваговий коефіцієнт” β	$\chi\beta$	$\chi^2\beta$	$\gamma\beta$	$\chi\gamma\beta$
6500	0,0	1	3,27	1,6	1,6	1,6	5,232	5,232
11000	33,33	2	4,56	4,6	9,2	18,4	20,976	41,952
15500	50,0	3	5,0	5,0	15,0	45	25,0	75,0
20000	83,33	4	5,95	3,5	14	56	20,825	83,3
24500	100	5	6,73	1,6	8	40	10,768	53,84
Сума (Σ)					16,3	47,8	161,0	260,324

Залежність між дозами та пробітами, як і всяка прямолінійна залежність, виражається рівнянням:

$$\gamma = A_0 + A_1 \chi \quad (7)$$

Коефіцієнти A_0 і A_1 знаходили із системи рівнянь:

$$(\Sigma \beta) A_0 + (\Sigma \chi \beta) A_1 = (\Sigma \gamma \beta) \quad (8)$$

$$(\Sigma \chi \beta) A_0 + (\Sigma \chi^2 \beta) A_1 = (\Sigma \chi \gamma \beta) \quad (9)$$

Підставляючи значення A_0 із рівняння (8):

$$A_0 = \frac{(\Sigma \gamma \beta) - (\Sigma \chi \beta) A_1}{\Sigma \beta} \quad (10)$$

в рівняння (9), одержали:

$$\frac{\Sigma \chi \beta}{\Sigma \beta} [(\Sigma \gamma \beta) - (\Sigma \chi \beta) A_1] + (\Sigma \chi^2 \beta) A_1 = \Sigma \chi \gamma \beta \quad (11)$$

У нашому досліді, підставляючи відповідні значення у рівняння (11), знаходили:

$$\frac{47,8}{16,3} (82,801 - 47,8 A_1) + 161,0 A_1 = 260,324$$

після продовження розрахунків:

$$2,9325153 (82,801 - 47,8 A_1) + 161,0 A_1 = 260,324;$$

$$242,815199 + 20,822576 A_1 = 260,324$$

отримали $20,822576 A_1 = 17,508801$

звідси:

$$A_1 = \frac{17,508801}{20,822576} = 0,8408566$$

Підставляючи значення A_1 у рівняння (10), знайшли A_0 :

$$A_0 = \frac{82,801 - 47,8 \cdot 0,8408566}{16,3} = \frac{42,608055}{16,3} = 2,613991$$

Враховуючи, що летальність (γ_a), яка дорівнює 50 %, відповідає пробіту 5 ($\gamma = 5$) підставляємо значення A_0 і A_1 у рівняння (7) та знаходимо місце даної дози (χ) для DL_{50} :

$$5 = 2,613991 + 0,8408566 \chi,$$

$$\text{звідси } \chi (DL_{50}) = \frac{5 - 2,613991}{0,8408566} = \frac{2,386009}{0,8408566} = 2,8375932$$

Знаючи, що третє місце дози (χ) дорівнює 15500 мг/кг, ми вираховували DL_{50} . Однак перед тим ми бачимо, що місце для дози DL_{50} менше третього на 0,1624068 одиниць ($3 - 2,8375932 = 0,1624068$). Ми вираховували чому дорівнює дане число, якщо одиниця (інтервал між дозами) =

4500 мг/кг.

$$\chi = (4500 \cdot 0,1624068) : 1 = 730,8306 \text{ мг/кг,}$$

таким чином:

$$DL_{50} = 15500 - 730,8306 = 14769,169 \text{ мг/кг}$$

Враховуючи, що летальність (γ_a), яка дорівнює 16 %, відповідає пробіту 4 підставляємо значення A_0 і A_1 у рівняння (7) та знаходимо місце даної дози (χ) для DL_{16} :

$$4 = 2,613991 + 0,8408566 \chi,$$

$$\text{звідси } \chi (DL_{16}) = \frac{4 - 2,613991}{0,8408566} = \frac{1,386009}{0,8408566} = 1,64832981$$

Знаючи, що друге місце дози (χ) дорівнює 11000 мг/кг, ми вираховували DL_{16} . Однак перед тим ми бачимо, що місце для дози DL_{16} менше другого на 0,35167019 одиниць ($2 - 1,64832981 = 0,35167019$). Ми вираховували чому дорівнює дане число, якщо 1 одиниця (інтервал між дозами) = 4500 мг/кг.

$$\chi = (4500 \cdot 0,35167019) : 1 = 1582,5159 \text{ мг/кг,}$$

таким чином:

$$DL_{16} = 11000 - 1582,5159 = 9417,4841 \text{ мг/кг.}$$

Враховуючи, що летальність (γ_a), яка дорівнює 84 %, відповідає пробіту 6 підставляємо значення A_0 і A_1 у рівняння (7) та знаходимо місце даної дози (χ) для DL_{84} :

$$6 = 2,613991 + 0,8408566 \chi,$$

$$\text{звідси } \chi (DL_{84}) = \frac{6 - 2,613991}{0,8408566} = \frac{3,386009}{0,8408566} = 4,02685666$$

Знаючи, що п'яте місце дози (χ) дорівнює 20000 мг/кг, ми вираховували DL_{84} . Однак перед тим ми бачимо, що місце для дози DL_{84} менше п'ятого на 0,97314334 одиниць ($5 - 4,02685666 = 0,97314334$). Ми вираховували чому дорівнює дане число, якщо 1 одиниця (інтервал між дозами) = 4500 мг/кг.

$$\chi = (4500 \cdot 0,97314334) : 1 = 4379,1450 \text{ мг/кг,}$$

таким чином:

$$DL_{84} = 20000 - 4379,1450 = 15620,855 \text{ мг/кг.}$$

$$2\alpha = DL_{84} - DL_{16} = 15620,855 - 9417,4841 = 6203,3709;$$

$$N = 30$$

$$m = 2\alpha : (\sqrt{2} \cdot 30) = 6203,3709 : 7,7459666 = 800,8517;$$

$$mt = 800,8517 \cdot 2,05 = 1641,74598;$$

$$H_g = DL_{50} - mt = 14769,169 - 1641,74598 = 13127,423;$$

$$B_g = DL_{50} + mt = 14769,169 + 1641,74598 = 16410,915$$

Отже, параметри середньосмертельної дози препарату «Робенкокс» на білих щурах при внутрішньошлунковому введенні при обчисленні за методом В.Б. Прозоровського становлять:

$$DL_{50} = 14769,169 \text{ (} 13127,423 \div 16410,915 \text{) мг/кг,}$$

а у перерахунку на діючу речовину –

робеніду гідрохлорид:

$$DL_{50} = 1476,9169 \text{ (} 1312,7423 \div 1641,0915 \text{) мг/кг.}$$

Визначені та враховані на розгорнутому етапі середньосмертельні дози (DL_{50}) препарату «Робенкокс» для лабораторних тварин у перерахунку на готову лікарську форму та діючу речовину – робеніду гідрохлорид подані у підсумковій за визначення гострої токсичності таблиці 6.

Таблиця 6

**Величини середньосмертельних доз «Робенкоксу»
для лабораторних тварин за внутрішньошлункового введення**

Методи підрахунків за:	Середньосмертельна доза (DL_{50}) в мг/кг	
	на препарат	на діючу речовину
	щури білі (n=60)	
Г. Кербером	15000	1500
Г. Першиним	14753	1475,3
В.Б. Прозоровським	14769,169 (13127,423 ÷ 16410,915)	1476,9169 (1312,7423 ÷ 1641,0915)
Б.М. Штабським	14472,27 (11216,175 ÷ 17728,365)	1447,227 (1121,618 ÷ 1772,837)

Зазначимо, якщо при дослідженні на токсичність новостворених ветеринарних препаратів середньосмертельні дози, що враховувались різними методами, збігаються, тоді дослід проведено правильно, а препарат належить до відповідного класу токсичності. Як видно з даних, наведених у таблиці 6, величини середньосмертельної дози «Робенкоксу», незалежно від методів підрахунків в основному співпадали і становили від 14472 до 15000 мг/кг маси тіла щурів.

Отже, «Робенкокс» згідно з класифікацією хімічних речовин за ступенем небезпечності

(ГОСТ 12.1.007-76), належить до 5-го класу токсичності (практично нетоксичні речовини).

Висновки. 1. За токсичністю «Робенкокс» для білих лабораторних щурів належить до 5-го класу (практично нетоксичні речовини).

2. Середньосмертельна доза «Робенкоксу» для білих лабораторних щурів становить від 14472 до 15000 мг/кг маси тіла.

Перспективи подальших розвідок у даному напрямку полягають у визначенні параметрів хронічної токсичності досліджуваного антипротозойного препарату «Робенкокс» на лабораторних тваринах.

Список використаної літератури:

1. Богач М.В. Кишкові інвазії індиків (поширення, діагностика, патогенез, профілактика) [Текст] : дис. ... д.вет. н / М.В. Богач. – Харків, 2008. – 397 с.
2. Березовский, А.В. Современные лекарственные средства фармакокорекции и химиофилактики животных [Текст] / А.В. Березовский, А.И. Поживил, А.Н. Шевченко. – Киев, 2007. – 240 с.
3. Токсикологічний контроль нових засобів захисту тварин: Методичні рекомендації / М.В. Косенко, О.Г. Малик, І.Я. Коцюмбас [та ін.]. – К., 1997. – 34 с.
4. Коцюмбас І.Я. Система токсикологічного контролю засобів захисту тварин та кормових добавок (розробка, апробація та впровадження): Автореф. дис... д-ра. вет. наук: 16.00.04 / Ін-т експеримент. і клінічн. ветер. медицини УААН. – Харків, 2001. – 39 с.
5. Розробка, апробація та впровадження системи токсикологічного контролю ветеринарних препаратів / І.Я. Коцюмбас, О.Г. Малик, І.П. Патерега [та ін.] // Ветеринарна медицина України. – 2002. – №7. – С. 30-33.
6. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів / І.Я. Коцюмбас, О.Г. Малик, І.П. Патерега [та ін.]; За ред. І.Я. Коцюмбаса. – Львів: Тріада плюс, 2006. – 360 с.
7. Висоцкий А.Э. Методические указания по токсикологической оценке химических веществ и фармакологических препаратов применяемых в ветеринарии [Текст] / А.Э. Висоцкий, М.П. Кучинский, Ю.Я. Бирман. – Минск, 2007. – 156 с.
8. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. – Л.: Медицина, 1963. – 152 с.
9. Litchfield J.T. A simplified method of evaluating dose-effect experiments/ J.T. Litchfield, I.Wilcoxon // J. Pharmacol. Exp. Ther.– 1949.– Vol. 96, № 2. – P. 99-113.
- 10.Прозоровский В.Б. Использование метода наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности / В.Б. Прозоровский // Фармакология и токсикология. – 1962. – №1. – С. 115-119.

11.К методике определения среднесмертельных доз и концентраций химических веществ / Б.М. Штабский, М.И. Гжегоцкий, М.Р. Гжегоцкий [и др.] // Гигиена и санитария. – 1980. – №10. – С. 49-51.

Березовський А.В., Стибель В.В., Мазур І.Я. Визначення параметрів гострої токсичності на білих крысах антипротозойного препарату «Робенкоккс» з використанням різних методів обчислення.

При визначенні параметрів гострої токсичності антипротозойного препарату «Робенкоккс» на білих крысах встановлено, що він, незалежно від методів підрахунку DL_{50} , належить до 2-го класу токсичності (практично нетоксичні речовини). Згідно класифікації хімічних речовин за ступенем небезпечності (ГОСТ 12.1.007-76), антипротозойний препарат «Робенкоккс» належить до 5-го класу токсичності (практично нетоксичні речовини).

Ключові слова: гостра токсичність, антипротозойний препарат, білі крыси, «Робенкоккс».

Berezovsky A.V., Stibel V.V., Mazur I.Y. Defining the parameters of acute toxicity on white rats antiprotozoal "Robenkoks" using different calculation methods.

In determining the acute toxicity parameters antiprotozoal drug "Robenkoks" white rats found that it, regardless of the methods of calculation DL_{50} , belongs to the 2 nd class of toxicity (practically non-toxic substances). According to the classification of chemicals by hazard (GOST 12.1.007-76), antiprotozoal "Robenkoks" refers to the 5 th class of toxicity (practically non-toxic substances).

Keywords: acute toxicity, antiprotozoalpreparation, white rats, "Robenkoks".

Дата надходження до редакції: 29.10.2016 р.

Рецензент: д.вет.н., професор Фотіна Т.І.

УДК 619:616.993.192.1:636.92

ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГІЧНА ОЦІНКА ПРЕПАРАТУ «ФЛАЙСТОП»

Т. І. Фотіна, д.вет.н., професор

Л. В. Нагорна, к.вет.н., доцент

О. Л. Нечипоренко, к.вет.н., доцент

А. В. Бабарук, аспірант

Сумський національний аграрний університет

У статті наведено результати досліджень місцево-подразнюючої дії нового інсектоакарицидного препарату «ФлайСтоп», на основі синтетичного піретроїду цифлутрину, виробництва ПАТ «ВНП Укрзоветпромстач». Встановлено, що препарат у досліджуваних концентраціях впродовж періоду спостереження не проявив місцево-подразнюючої дії при аплікації на непошкоджений шкірний покрив кролів. Не встановлено такої токсичної впливу нативного препарату «ФлайСтоп» при аплікації в аналогічних умовах. При дослідженні препарату в аналогічних концентраціях щодо можливості спричинити місцево-подразнюючу дію на слизову оболонку ока кролів визначено, що нанесення нативного препарату спричиняло до появи незначного почервоніння слизової оболонки та прояву сльозотечі, які зникали без стороннього втручання на другу добу спостереження.

Ключові слова: птахівництво, місцево-подразнююча дія, шкірний покрив, слизова оболонка ока, кролі, фармако-токсикологічна оцінка, інсектоакарицидний препарат «ФлайСтоп».

Постановка проблеми у загальному вигляді. Народного господарського значення галузі птахівництва визначається його здатністю забезпечувати населення високоякісними продуктами харчування – яйцями та м'ясом. Тенденції останніх років вказують, що яйця та м'ясо птиці є одними з найдоступніших джерел багатьох поживних речовин у споживчому кошику. Галузь птахівництва без перебільшення можна віднести до найперспективніших та таких, які мають швидку окупність й приносять прибуток. Проте, не можливо отримати високі показники продуктивності у стаді, де персистують збудники заразних захворювань [1, 2]. Серед когорт захворювань паразитарної етіології, не втрачають своєї актуальності арахноентомози. В

господарствах за різних технологій утримання птиці видовий склад членистоногих, що ведуть паразитичний спосіб життя, почасти суттєво відрізняється, тому важливо вірно підібрати схему лікувально-профілактичних обробок, врахувавши можливість щодо попередження виникнення резистентності у персистуючої арахноентомофауни [3-5].

Аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми. Сучасний ринок ветеринарних препаратів, рекомендованих до застосування у птахівництві, не надто кількісно насичений, особливо якщо врахувати, що ряд засобів є відмінними за торговими назвами, проте з аналогічним компонентним складом. Тому підбір