

POROVNANIE LD₅₀ SALINOMYCÍNU SODNÉHO U KURČIAT DVOJDÁVKOVOU INTERPOLAČNOU METÓDOU A METÓDOU KONCEPCIE UP-AND-DOWN

Neuschl J., Šály J., Kremeň J., Korének M., Šutiak V.

Univerzita veterinárskeho lekárstva, Komenského 73, 041 81 Košice

ABSTRACT

A median lethal dose (LD₅₀) of sodium salinomycin in Synvertas plv. ad us. vet. preparation (Biotika, Slovenská Ľupča, Slovak Republic) has been determined in 6-7 week – old (weighing 940-1120 g) chickens, both sexes, hybrid ISA Brown. LD₅₀ of sodium salinomycin has been determined by the Double dose interpolation method and Up-and-Down method on mortality within 24 h. LD₅₀ value of sodium salinomycin in Synvertas preparation was determined at 185.3 mg.kg⁻¹ (1853 mg of preparation) of b. w. by use Double dose interpolation method and at 180.3 mg.kg⁻¹ (1803 mg of preparation) of b. w. by use Up-and-Down method.

ÚVOD

Už v roku 1927 Trevan navrhol, aby sa za mieru akútnej toxicity látky považovala taká dávka, ktorá usmrtí 50 % jedincov pokusného súboru a vyznačil ju symbolom LD₅₀. Od uvedenej doby boli vypracované viaceré metodiky stanovenia strednej smrteľnej dávky, avšak v praxi i naďalej zotrúva určitá nejednotnosť v používaní metodík jej stanovenia.

Keďže u stredných a malých hospodárskych zvierat sa na stanovenie hodnoty LD₅₀ najčastejšie používa dvojdávková interpolačná metóda a v ostatných rokoch sa na stanovenie orálnej toxicity látok odporúča (OECD) metodika „UP-and-Down“, pristúpili sme ku porovnávacej štúdií stanovenia hodnoty LD₅₀ salinomycínu sodného u kurčiat za použitia dvojdávkovej interpolačnej metódy a metódy koncepcie Up-and – Down. Cieľom práce bolo zistiť relevantnosť hodnoty LD₅₀ salinomycínu sodného pri jej stanovení uvedenými metodikami.

MATERIÁL A METÓDY

Stanovenie hodnoty (LD₅₀) salinomycínu sodného v prípravku Synvertas plv. a.u.v. za použitia dvojdávkovej interpolačnej metódy

LD₅₀ salinomycínu sodného v predmetnom prípravku Synvertas plv. a. u. v. (Biotika, Slovenská Ľupča) sa stanovovala po predchádzajúcom predpokuse. Predpokus bol realizovaný na pokusnom súbore 12 kurčiat, vek 6-7 týždňov (priem. hmotnosť 1060 g) hybridu ISA Brown, obojakého pohlavia. Pokusný súbor bol rozdelený do štyroch podskupín s počtom 3 jedincov. Prvej trojici sa salinomycín sodný podal v dávke 120 mg . kg⁻¹ ž.hm. (1 200 mg prípravku), druhej 150 mg (1 500 mg prípravku) a tretej 170 mg (1 700 mg prípravku) a štvrtej 190 mg.kg⁻¹ ž.hm. (1 900 mg prípravku). Po orientačnom zistení akútnej toxicity salinomycínu sodného v prípravku Synvertas plv. a.u.v. v predpokuse, sa jeho LD₅₀ stanovovala na 20 člennom pokusnom súbore kurčiat, za rovnakých podmienok, rovnakého plemena a veku o priemernej hmotnosti 1070 g, na základe úhynu do 24 hodín. 20 členný pokusný súbor bol rozdelený do dvoch podskupín. Jedincom prvej podskupiny sa salinomycín sodný podal v dávke 183 mg. kg⁻¹ ž. hm. (1830 mg prípravky) a jedincom druhej podskupiny v dávke 188 mg. kg⁻¹ ž. hm. (1880 mg prípravku). Prípravok sa v predpokuse aj pri stanovení LD₅₀ podával v ranných hodinách jednorázovo per os sondou v uvedených dávkach v suspenzii (vo vode v pomere 1: 5) po predchádzajúcej 12 hod. hladovke. Zvieratá mali neobmedzený prístup ku krmivu a vode.

Stanovenie hodnoty LD₅₀ salinomycínu sodného v prípravku Synvertas plv. a.u.v. za použitia metodiky koncepcie Up-and-Down.

LD₅₀ salinomycínu sodného v predmetnom prípravku Synvertas plv. a.u.v. metodikou Up-and-Down sa stanovovala súbežne s dvojdávkovou interpolačnou metódou. Pokus bol realizovaný na 12 člennom pokusnom súbore kurčiat, za rovnakých podmienok, rovnakého plemena a veku kurčiat o priemernej hmotnosti 990 g, na základe úhynu, resp. prežitia do 24 hodín. Hodnota LD₅₀ salinomycínu sodného bola

stanovená na základe dvoch sérií pokusov. Prvá séria pokusu bola realizovaná na 6 jedincoch za použitia faktora 1,3 a druhá séria pokusu bola realizovaná na 6 jedincoch za použitia faktora 1,03.

VÝSLEDKY

LD₅₀ salinomycínu sodného v prípravku Synvertas bola u 6-7 týždňových kurčiat stanovená:

- Dvojdávkovou interpolačnou metódou na 185,3 mg. kg⁻¹ ž. hm. (1853 mg prípravku) s hornou medzou spoľahlivosti 188,1 mg (1881 mg prípravku) a dolnou 182,6 mg (1826 mg prípravku).

- Metódou koncepcie Up-and-Down na 180,3 mg. kg⁻¹ ž. hm. (1803 mg prípravku) s hornou medzou spoľahlivosti 184,5 mg (1845 mg prípravku) a dolnou 176,2 (1762 mg prípravku).

DISKUSIA

Hodnota LD₅₀ dopĺňa základné údaje každej novozavádzanej substancie. Existuje viacero metodických postupov stanovenia LD₅₀, avšak v praxi i naďalej zotrúva určitá nejednotnosť v používaní metodík jej stanovenia. Podľa Rotha a kol., (1962) sa všetky metódy odhadu LD₅₀ rozdeľujú do dvoch skupín. Do prvej skupiny patria metódy, ktoré vychádzajú priamo z experimentálnych dát a z nich sa viac-menej zložitým interpolačným spôsobom stanovuje odhad LD₅₀. Z interpolačných metodík sa u stredných a malých hospodárskych zvierat najčastejšie používa dvojdávková interpolačná metóda. Do druhej skupiny metodických postupov stanovenia LD₅₀ patria metódy, ktoré určujú odhad LD₅₀ ako odhad parametrov distribučnej funkcie tolerancie. K týmto patria probitové metódy a jednoduchšie grafické metódy, z ktorých najvýznamnejšia je Litchfield-Wilcoxonová metóda. Z nich hlavne Litchfield-Wilcoxonová sa používa hlavne u laboratórnych zvierat. Z uvedených dôvodov je trend zjednotenia metodík stanovenia nielen akútnej toxicity látok nanajvýš opodstatnený. Cieľom zjednotenia metodík stanovenia akútnej toxicity látok je minimalizovať subjektívne a objektívne faktory, a tak získať porovnateľné výsledky medzi jednotlivými pracoviskami. Uvedený trend zjednocovania metodík sa týka aj ďalších typov testov.

Keďže v ostatných rokoch sa na stanovenie akútnej orálnej toxicity látok odporúča (OECD) metodika „Up-and-Down“ (metóda koncepcie hore a dole) pristúpili sme ku porovnávacej štúdií stanovenia hodnoty LD₅₀ antikokcidika salinomycínu sodného v prípravku Synvertas plv. a.u.v. u kurčiat za použitia dvojdávkovej interpolačnej metódy a metódy koncepcie Up-and-Down. Z porovnávacích štúdií vyplýva, že hodnota LD₅₀ salinomycínu sodného v prípravku Synvertas u 6-7 týždňových kurčiat bola dvojdávkovou interpolačnou metódou stanovená na 185,3 mg. kg⁻¹ ž. hm. (1853 mg prípravku) s hornou medzou spoľahlivosti 188,1 mg (1881 mg prípravku) a dolnou 182,6 mg (1826 mg prípravku).

Metódou koncepcie „Up-and-Down“ na 180,3 mg. kg⁻¹ ž. hm. (1803 mg prípravku) s hornou medzou spoľahlivosti 184,5 mg (1845 mg prípravku) a dolnou 176,2 (1762 mg prípravku).

Odhad hodnoty LD₅₀ salinomycínu sodného oboma metodikami je v podstate na rovnakej úrovni. Dvojdávková interpolačná metodika je časovo menej náročná, s potrebou väčšieho počtu zvierat a je finančne relatívne nákladnejšia. Metodika koncepcie „Up-and-Down“ je časovo náročnejšia, s redukciou počtu zvierat a je finančne relatívne menej nákladná.

Spracovanie príspevku bolo podporené grantom Vega 1/0575/03.

LITERATÚRA

Roth, Z. a kol.: Statistické metódy v experimentálnej medicíne. Praha, Státní zdravotnické nakladatelství, 1962, s. 296.