

УДК 615.9-07:615.356:57.082.2  
DOI: 10.52419/issn2072-2419.2022.1.74

## ИССЛЕДОВАНИЯ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРЕПАРАТА Л-КАРНИТИН НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Сабирзянова Л.И. - асс. каф. фармакологии и токсикологии, к.вет.н. (ORCID: 0000-0001-6516-8857)<sup>1</sup>, Лунегов А.М. - зав. каф. фармакологии и токсикологии, к.вет.н., доцент (ORCID: 0000-0003-4480-9488)<sup>1</sup>, Коновалова Г.В. - зав. отделом доклинических исследований<sup>2</sup>, Токарь В.В. - зам. зав. отделом доклинических исследований<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>ФГБОУ ВО СПбГУВМ, <sup>2</sup>ФГБУ «ВГНКИ»

**Ключевые слова:** острая токсичность, доклинические исследования, лабораторные животные, л-карнитин, класс опасности. **Key words:** acute toxicity, preclinical studies, laboratory animals, l-carnitine, hazard class



### РЕФЕРАТ

На сегодняшний день на территории Российской федерации нет зарегистрированной инъекционной лекарственной формы левокарнитина для ветеринарного применения. Целью нашей работы было проведение доклинических исследований л-карнитина для ветеринарного применения, в частности острой токсичности, на лабораторных животных и установление класса острой токсичности. Исследования острой токсичности были проведены на аутбредных крысах в октябре 2021 года в виварии Санкт-Петербургского государственного университета ветеринарной медицины. При изучении острой токсичности при внутрижелудочном введении, л-карнитин вводили в начальной дозе 2 мл/кг массы животного. При изучении острой токсичности при внутримышечном и подкожном введении, л-карнитин вводили в начальной дозе 2 мл/кг массы животного. В течение трех суток наблюдений гибели животных не выявлено. После истечения трех суток, мы ввели препарат в той же дозе и теми же путями введения другим животным (по три животных на каждый путь введения). В течение 14 дней наблюдений гибели животных не было выявлено, прочие нарушения общего состояния и какие-либо признаки, свидетельствующие о токсическом действии изучаемого препарата, отсутствовали. В результате проведения исследований острой токсичности на лабораторных животных лекарственного препарата л-карнитин для ветеринарного применения при внутрижелудочном, подкожном и внутримышечном введении установлено, что доза 2 мл/кг не вызвала гибели подопытных животных. Исследуемый препарат л-карнитин, согласно ГОСТ 32644-2014, можно отнести к V классу опасности в соответствии с согласованной на глобальном уровне системы классификации опасности и маркировки химической продукции или к V классу в соответствии с классификацией токсичности по Hodge и Sterner.

### ВВЕДЕНИЕ

Левокарнитин - средство для коррекции метаболических процессов; оказывает метаболическое, анаболическое, антигипоксическое и антигипоксическое дей-

ствие, активирует жировой обмен, стимулирует регенерацию, повышает аппетит. Левокарнитин - природное вещество, родственное витаминам группы В. Является кофактором метаболических процессов,

обеспечивающих поддержание активности кофермента А (КоА). Снижает основной обмен, замедляет распад белковых и углеводных молекул. Способствует проникновению через мембраны митохондрий и расщеплению длинноцепочных жирных кислот (пальмитиновой и др.) с образованием ацетил-КоА (необходим для обеспечения активности пируваткарбоксилазы в процессе глюконеогенеза, образования кетонных тел, синтеза холина и его эфиров, окислительного фосфорилирования и образования АТФ). Мобилизует жир (наличие 3 лабильных металлических групп) из жировых депо. Конкурентно вытесняет глюкозу, включает жирнокислотный метаболический шунт, активность которого не лимитирована кислородом (в отличие от аэробного гликолиза), в связи с чем левокарнитин эффективен в условиях острой гипоксии (в т.ч. мозга) и других критических состояниях. Вызывает незначительное угнетение ЦНС, повышает секрецию и ферментативную активность пищеварительных соков (желудочного и кишечного), улучшает усвоение пищи. Снижает избыточную массу тела и уменьшает содержание жира в скелетной мускулатуре. Повышает порог резистентности к физической нагрузке, уменьшает степень лактат-ацидоза и восстанавливает работоспособность после длительных физических нагрузок. При этом способствует экономному расходованию гликогена и увеличению его запасов в печени и мышцах [1, 2, 3, 4].

На сегодняшний день на территории Российской Федерации нет зарегистрированной инъекционной лекарственной формы левокарнитина для ветеринарного применения. Исходя из вышесказанного, целью нашей работы было проведение доклинических исследований л-карнитина для ветеринарного применения (не содержащего токсичные D-изомеры), в частности острой токсичности, на лабораторных животных и установить класса острой токсичности.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Изучение параметров острой токсичности инъекционной лекарственной фор-

мы л-карнитина проводили согласно «Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (2005), по ГОСТ 32644-2014, ГОСТ 32296-2013, ГОСТ 33215-2014 и с учётом требований Приказа Министерства сельского хозяйства РФ от 6 марта 2018 года № 101 "Об утверждении правил проведения доклинического исследования лекарственного средства для ветеринарного применения, клинического исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения, исследования биоэквивалентности лекарственного препарата для ветеринарного применения" [5, 6, 7, 8]. Все эксперименты проведены с соблюдением правил, определенных Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей [9].

Исследования острой токсичности были проведены на аутбредных крысах в октябре 2021 года в виварии Санкт-Петербургского государственного университета ветеринарной медицины. В исследовании участвовали самки весом 190-210 грамм, закупленные в Федеральном государственном унитарном предприятии «Питомник лабораторных животных «РАППОЛОВО». Для проведения исследования было сформировано три группы по 6 животных в каждой для внутрижелудочного, внутримышечного и подкожного способа введения [10].

Перед исследованием все животные были подвергнуты профилактическому карантинированию. В течение карантина проводили ежедневный осмотр каждого животного (поведение и общее состояние), дважды в день животных наблюдали в клетках (заболеваемость и смертность). Перед началом исследования животные, отвечающие критериям включения в эксперимент, были распределены в группы методом случайного выбора по принципу аналогов.

В ходе исследования были использовали клетки для содержания лабораторных мышей и крыс М-5 (475х350х200 мм) 3W со съёмным поддоном [11]. Для корм-

ления животных использовался комбикорм полнорационный для лабораторных животных ЛБК-120 (Тосненский комбикормовый завод), соответствующий ГОСТ 34566-2019. Профильтрованная водопроводная вода давалась в стандартных автоклавированных поилках. При внутрижелудочном введении использовали оральные дозировочные иглы 16G \* 75 мм, искривленные. Для внутримышечных и подкожных введений использовали шприцы инсулиновые BD Micro-Fine Plus 0,5мл/U-100 30G (0,30 мм x 8 мм).

Для оценки острой токсичности при внутрижелудочном введении в качестве начальной дозы выбрана доза 2000 мг/кг (согласно ГОСТ 32644-2014) по препарату. Учитывая, что плотность препарата максимально приближена к 1, то можно условно принять 2000 мг/кг как 2 мл/кг препарата. Для изучения острой токсичности при внутрижелудочном введении, л-карнитин вводили в дозе 2 мл/кг массы животного.

Для изучения острой токсичности при внутримышечном и подкожном введении, л-карнитин вводили в дозе 2 мл/кг массы животного.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

После внутрижелудочного введения л-карнитина в дозе 2 мл/кг, что соответствует примерно 0,4 мл на крысу массой 200 г, трем животным, мы наблюдали

вялость и легкое угнетение, связанные со стрессом на введение раствора, которые прошли через 30-40 минут. В течение трех суток наблюдений гибели животных не выявлено. После истечения трех суток, мы ввели препарат в той же дозе трем другим животным. В течение 14 дней наблюдений гибели животных не было выявлено, прочие нарушения общего состояния и какие-либо признаки, свидетельствующие о токсическом действии изучаемого препарата, отсутствовали.

После внутримышечного введения л-карнитина в дозе 2 мл/кг у двух животных, мы наблюдали болезненность в месте инъекции, проявляющееся хромотой, которая в течение 1-1,5 часов проходила.

После подкожного введения л-карнитина в дозе 2 мл/кг трем животным, мы не наблюдали каких-либо изменений. В течение трех суток наблюдений гибели животных не выявлено. После истечения трех суток, мы ввели препарат в той же дозе трем другим животным подкожно и трем животным внутримышечно. В течение 14 дней наблюдений гибели животных не было выявлено, прочие нарушения общего состояния и какие-либо признаки, свидетельствующие о токсическом действии изучаемого препарата, отсутствовали. Динамика изменения массы тела указана в таблице 1.

#### ВЫВОДЫ

В результате проведения исследова-

Таблица 1  
Динамика массы тела крыс после введения лекарственного препарата «л-карнитин» (г, n=3)

Время наблюдения	Исследуемые группы		
	первая группа внутрижелудочное введение препарата	вторая группа внутримышечное введение препарата	третья группа подкожное введение препарата
До начала эксперимента	189±3	192±2	190±2
3-й день	194±2	196±3	195±2
7-й день	208±3	212±3	210±3
До начала эксперимента	193±3	192±2	190±2
3-й день	199±3	198±3	196±2
7-й день	213±3	216±3	212±3

ний острой токсичности на лабораторных животных лекарственного препарата л-карнитин для ветеринарного применения при внутрижелудочном, подкожном и внутримышечном введении установлено, что доза 2 мл/кг не вызвала гибели подопытных животных. Исследуемый препарат л-карнитин, согласно ГОСТ 32644-2014, можно отнести к V классу опасности в соответствии с СГС (Согласованная на глобальном уровне система классификации опасности и маркировки химической продукции) или к IV классу в соответствии с классификацией токсичности по Hodge и Sterner [12].

#### RESEARCH OF ACUTE TOXICITY OF L-CARNITIN PREPARATION ON LABORATORY ANIMALS

Sabirzyanova L.I., ass. Department Pharmacology and Toxicology, Candidate of Veterinary Sciences<sup>1</sup>, Lunegov A.M., Head of Department Pharmacology and Toxicology, Candidate of Veterinary Sciences, Associate Professor<sup>1</sup>, Konovalova G.V., Head of Department of Preclinical Research<sup>2</sup>, Tokar V.V., Deputy Head Department of Preclinical Research<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education, "St. Petersburg State University of Veterinary Medicine", <sup>2</sup>Federal State Budgetary Institution "All-Russian State Center for Quality and Standardization of Medicines for Animals and Feed"

#### ABSTRACT

To date, there is no registered injectable dosage form of levocarnitine for veterinary use on the territory of the Russian Federation. The purpose of our work was to conduct preclinical studies of l-carnitine for veterinary use, in particular acute toxicity, in laboratory animals and to establish the class of acute toxicity. Acute toxicity studies were conducted on outbred rats in October 2021 at the vivarium of the St. Petersburg State University of Veterinary Medicine. When studying acute toxicity after intragastric administration, l-carnitine was administered at an initial dose of 2 ml / kg of animal weight. When studying acute toxicity after intramuscular and subcutaneous administration, l-carnitine was administered at an initial dose

of 2 ml / kg of animal weight. During three days of observations, the death of animals was not revealed. After the expiration of three days, we introduced the drug in the same dose and by the same routes of administration to other animals (three animals for each route of administration). During 14 days of observation, the death of the animals was not detected, other disorders of the general condition and any signs indicating the toxic effect of the studied drug were absent. As a result of acute toxicity studies on laboratory animals of the drug l-carnitine for veterinary use with intragastric, subcutaneous and intramuscular administration, it was found that a dose of 2 ml / kg did not cause death of experimental animals. The investigated drug l-carnitine, according to GOST 32644-2014, can be classified as hazard class V in accordance with the globally agreed system of hazard classification and labeling of chemical products or in class V in accordance with the toxicity classification according to Hodge and Sterner.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. ГОСТ 32644-2014. Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Острая пероральная токсичность - метод определения класса острой токсичности (Переиздание) : межгос. стандарт : изд. офиц. : дата введения 2015-06-01. - Москва : Стандартинформ, 2019. - 13 с.
2. ГОСТ 33215-2014 Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур (Переиздание) : межгос. стандарт : изд. офиц. : дата введения 2016-07-01. - Москва : Стандартинформ, 2019. - 13 с.
3. Приказ МСХ РФ от 06.03.2018 г. № 101 «Об утверждении правил проведения доклинического исследования лекарственного средства для ветеринарного применения, клинического исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения, исследования биоэквивалентности лекарственного препарата для ветеринарного применения.
4. Хабриев Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению

новых фармакологических лекарственных средств / Р. У. Хабриев - 2-изд., перераб. и доп. - Москва : ОАО "Издательство "Медицина", 2005. - 832 с.

5.Трухан, Д. И. Роль и место L-карнитина в цитопротекции и коррекции метаболических процессов у пациентов с метаболическим синдромом / Д. И. Трухан // Медицинский совет. - 2017. - №12. - с. 182-187. - DOI 10.21518/2079-701x-2017-12-182-187

6.[www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_732.htm](http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_732.htm) (дата обращения 06.11.2021)

7.[www.lsgeotar.ru/levokarnitin-19555.html](http://www.lsgeotar.ru/levokarnitin-19555.html) (дата обращения 06.11.2021)

8.[www.vidal.ru/drugs/levocarnitine](http://www.vidal.ru/drugs/levocarnitine) (дата обращения 06.11.2021)

9.Анализ нормативных документов, регламентирующих требования к проведению доклинических исследований ветеринарных препаратов / С. В. Герасимов, В. С. Понамарев, Н. Л. Андреева [и др.] // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. - 2020. - № 3. - С.

27-29. - DOI 10.17238/issn2072-6023.2020.3.27.

10.Понамарев, В. С. Исследование острой токсичности гепатопротектора "ГЕПАТОН" на грызунах / В. С. Понамарев, Н. Л. Андреева, М. С. Голодяева // Международный вестник ветеринарии. - 2019. - № 4. - С. 81-85.

11.Понамарев, В. С. Изучение эмбриотоксического и тератогенного действия препарата «Гепатон» / В. С. Понамарев // Инновационные тенденции развития российской науки : Материалы XIII Международной научно-практической конференции молодых ученых, Красноярск, 08–09 апреля 2020 года. - Красноярск: Красноярский государственный аграрный университет, 2020. - С. 85-86.

12.Авдеева, О.И. Гармонизация исследований по проведению острой токсичности в соответствии с российскими и зарубежными требованиями / О.И. Авдеева, И.Е. Макаренко, М.Н. Макарова, Е.В. Шекунова [и др.] // Международный вестник ветеринарии. 2015. № 1. - С. 103-109.

УДК: УДК 615.285.036.8:636.8:616.995.428

DOI: 10.52419/issn2072-2419.2022.1.78

## ИЗУЧЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА «ОКВЕТ» ПРИ ОТОДЕКТОЗЕ КОШЕК

М.В. Храмченкова, асп. каф. паразитологии им. В.Л. Якимова ФГБОУ ВО СПбГУВМ

**Ключевые слова:** эктопаразиты, домашние плотоядные, безнадзорные животные, соскобы, отодектоз, терапевтическая эффективность, эпизоотическая ситуация. **Key-words:** ectoparasites, domestic carnivores, stray animals, scrapings, otodectosis, therapeutic effectiveness, epizootic situation



### РЕФЕРАТ

Из-за ежегодного роста численности владельческих и безнадзорных плотоядных (собак и кошек) создаются условия для широкого распространения паразитарных инвазий. Целью наших исследований явилось определение экстенсивности инвазии (ЭИ) собак и кошек отодектозом в районах г. Санкт-Петербург и изучение эффективности препарата ОКВЕТ, разработанного компанией ООО «НВЦ Агроветзащита» при отодектозе кошек. Для достижения цели были обследованы 98 собак и 109 кошек, у которых исследовали соскобы с наружной и внутренней поверхностей ушной раковины. Было установлено, что ЭИ у всех обследованных кошек и собак равнялась 17,8%. При этом ЭИ среди кошек – 16,4%;