

REGULATION OF THE PRODUCTION AND USE OF RADIOPHARMACEUTICALS FOR VETERINARY USE

Vladimir S. Ponamarev, orcid.org/0000-0002-6852-3110
St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, Russia

In veterinary pharmacology, radiopharmaceuticals play a key role in the diagnosis and treatment of various diseases. These are special preparations containing radioactive isotopes, which provide high sensitivity and accuracy of visualization of internal organs and tissues as part of radionuclide diagnostics. In this regard, the production and use of radiopharmaceuticals requires strict adherence to certain requirements that ensure the safety and effectiveness of their use.

Regular monitoring and safety assessment of the use of radiopharmaceuticals in veterinary medicine are mandatory measures to maintain a high level of professional animal care and protect the environment.

The article discusses the main regulatory documents regulating the production and use of radiopharmaceuticals.

In general, requirements for the production and use of radiopharmaceuticals are aimed at ensuring the safety of animals, personnel and the environment, as well as guaranteeing the high quality and effectiveness of the drugs used. Only strict compliance with all requirements will allow the medical community to fully exploit the potential of radiopharmaceuticals for the diagnosis and treatment of various diseases.

Key words: radiopharmaceuticals, radionuclides, radiopharmaceuticals for veterinary use.

REFERENCES

1. Patent No. 2781847 C1 Russian Federation, IPC A61B 6/03. Method for modeling the kinetics of osteotropic radiopharmaceuticals in the body of laboratory animals: No. 2021112919: application. 05/04/2021: publ. 10/18/2022 / A. V. Matveev, V. M. Petriev, V. K. Tishchenko, A. D. Kaprin; applicant Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Omsk State University named after F.M. Dostoevsky", Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation.
2. Kosenko, V.V. Regulation of the circulation of radiopharmaceuticals / V.V. Kosenko, A.A. Trapkova, S.N. Kalmykov // Bulletin of the Scientific Center for Expertise of Medical Products. Regulatory research and examination of medicines. – 2022. – T. 12, No. 4. – P. 379-388. – DOI 10.30895/1991-2919-2022-12-4-379-388.
3. Shatik, S. V. Features of the regulatory status of radiopharmaceutical drugs manufactured in medical organizations / S. V. Shatik, D. N. Maistrenko, A. A. Stanzhevsky // Bulletin of the Scientific Center for Expertise of Medicinal Products. Regulatory research and examination of medicines. – 2022. – T. 12, No. 4. – P. 389-394. – DOI 10.30895/1991-2919-2022-12-4-389-394.
4. Lunev, A. S. Study of the pharmacokinetics of radiopharmaceuticals / A. S. Lunev, K. A. Luneva, O. E. Klementyeva // Bulletin of the Scientific Center for Expertise of Medical Products. Regulatory research and examination of medicines. – 2022. – T. 12, No. 4. – P. 395-403. – DOI 10.30895/1991-2919-2022-12-4-395-403.
5. Aspects of the problem of conducting clinical trials of modern targeted radiopharmaceuticals / E. Z. Rabinovich, A. Yu. Savchenko, V. Yu. Sukhov, V. V. Perelygin // Pharmacy Formulas. – 2022. – T. 4, No. 3. – P. 27-42. – DOI 10.17816/phf239422.
6. Development of methodological documents regulating clinical studies of new radiopharmaceutical drugs / A. A. Labushkina, O. E. Klementyeva, G. E. Kodina, A. S. Samoilov // Medical radiology and radiation safety. – 2023. – T. 68, No. 3. – P. 71-77. – DOI 10.33266/1024-6177-2023-68-3-71-77.
7. Larkina, M. S. Development of new targeted radiopharmaceutical drugs for diagnostics and therapy in nuclear medicine: specialty 04/14/02 "Pharmaceutical chemistry, pharmacognosy": dissertation for the degree of Doctor of Pharmaceutical Sciences / Larkina Maria Sergeevna. – Moscow, 2021. – 502 p.
8. Melnikova, O. A. Issues of manufacturing radiopharmaceuticals / O. A. Melnikova, A. Yu. Petrov, M. Yu. Melnikov // Chronicles of the United Fund of Electronic Resources Science and Education. – 2017. – No. 1(92). – P. 20.
9. Borodina, A. A. International legal regulation of the turnover of radiopharmaceuticals within the EU / A. A. Borodina // Bulletin of the Moscow State Linguistic University. Education and pedagogical sciences. – 2018. – No. 6(814). – pp. 235-247.
10. Bazhukova, I. N. Technologies of nuclear medicine: Recommended by the methodological council of the Ural Federal University for university students studying in the areas of training 04/12/04 - Biotechnical systems and technologies, 04/14/02 - Nuclear physics and technologies / I. N. Bazhukova, S. I. Bazhukov, A. A. Baranova; Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Ural Federal University named after the first President of Russia B. N. Yeltsin. – Ekaterinburg: Ural Federal University, 2022. – 104 p. – ISBN 978-5-7996-3426-1

УДК 616.15-074:615.9-07:615.2:57.082.2

DOI: 10.52419/issn2782-6252.2023.4.134

ИССЛЕДОВАНИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ИЗУЧЕНИИ СУБХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРЕПАРАТА L-КАРНИТИН

Сабирзянова Лилия Ильгизовна¹

Лунегов Александр Михайлович¹, канд.ветеринар.наук, доц.

Коновалова Г.В.², Токарь В.В.²

¹Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Россия

²Всероссийский государственный центр качества и стандартизации лекарственных средств
для животных и кормов, Россия

РЕФЕРАТ

L-карнитин – это витаминоподобное соединение, которое синтезируется в организме человека или животного из аминокислот метионина и лизина. На сегодняшний момент L-карнитин применяется в кардиологии, неврологии, гастроэнтерологии и является необходимым для жизнедеятельности организма веществом. Он нормализует обменные процессы, стимулирует клеточный энергообмен, устраняет

энергодифицит, укрепляет иммунитет, снимает переутомление и усталость, повышает адаптационные возможности организма, уменьшает мышечную слабость. Защищенный L-карнитин используется в молочном животноводстве при болезнях обмена веществ, но только в виде кормовой добавки.

Цель наших исследований – изучить инъекционную форму L-карнитина, которая ранее не зарегистрирована на территории Российской Федерации.

Исследования 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».

При изучении субхронической токсичности при подкожном введении, L-карнитин вводили в 2 уровнях доз. Дозы определялись на основании результатов опыта по острой токсичности: 1/5 и 1/10 от максимальной переносимой дозы. Первая подопытная группа (n=10) получала лекарственный препарат подкожно в дозе 0,08 мг/кг (1/5 от 2000 мг/кг). Вторая подопытная группа (n=10) получала лекарственный препарат подкожно в дозе 0,04 мг/кг (1/10 от 2000 мг/кг). Контрольная группа (n=10) получала подкожно натрия хлорид 0,09% в дозе 1/5 от 2000 мг/кг. Препарат вводили подкожно ежедневно в течение 42 дней. Убой и отбор проб биологического материала от 5 животных из каждой группы проводили на следующий день после окончания введения препарата (43 день), и через 10 дней после последнего введения препарата (53 день).

В результате проведения исследований субхронической токсичности на лабораторных животных лекарственного препарата L-карнитин для ветеринарного применения при подкожном введении установлено, что дозировка 1/5 от максимальной переносимой, так и в дозировка 1/10 от максимальной переносимой, не вызывает внешних признаков токсикоза и гибели крыс. Значимых изменений в биохимических показателях крови животных опытных и контрольных групп не было обнаружено.

Ключевые слова: L-карнитин, клинический анализ крови, лабораторные животные, подкожное введение, субхроническая токсичность.

ВВЕДЕНИЕ

L-карнитин очень важен для поддержания энергетического обмена, он имеет схожесть с витаминами группы B, а также имеет ряд полезных свойств.

Большинство болезней обмена веществ у коров напрямую связаны с отрицательным балансом энергии в начале лактации. В период, когда высокопродуктивный скот нуждается в особом кормлении и содержании, животноводы должны направить самое пристальное внимание на профилактику именно этой группы заболеваний, и прежде всего кетоза.

Кетоз — это заболевание обмена веществ. В связи с энергетическим дефицитом в начале лактации у коров происходит мобилизация жировых запасов организма, в результате которой в митохондриях клеток поступает больше жирных кислот, чем может быть окислено. Продукты окисления жирных кислот усиленно выводятся из клеток в виде липопротеинов и кетоновых тел, а триглицериды откладываются в клетках печени, вызывая гепатодистрофию. Помимо этого, в молоке и молозиве больных кетозом коров повышено содержание кетоновых тел, что возможно приводит к неинфекционной диарее телят и снижению их сохранности. Чтобы химически инертные жирные кислоты вступили в реакцию с образованием энергии, их нужно активизировать с помощью бета-окисления, которое проходит в матриксе митохондрий. Организм осуществляет транспортировку жирных кислот внутрь митохондрий с помощью присоединения к молекуле жирной кислоты так называемого кофермента А с образованием соединения ацил-КоА. Это соединение и является топливом для клетки. Однако оно способно проникнуть через клеточную мембрану, но не в состоянии преодолеть двойную липидную мембрану митохондрии. Поэтому

далее в работу вступает особый транспортный механизм. На мембране митохондрий есть специальные ворота, «плавающие» в липидном бислое, где находится «проводник» — L-карнитин. Его основная функция — транспортировка жирных кислот с длинной и средней углеводородной цепью через мембрану митохондрий с помощью прикрепления к ацил-КоА на место кофермента А с последующим бета-окислением и образованием энергии. Другими словами, L-карнитин необходим для получения энергии жирных кислот и усиления процесса окислительного расщепления глюкозы [1].

На сегодняшний день на территории Российской Федерации нет зарегистрированной инъекционной лекарственной формы левокарнитина для ветеринарного применения. Исходя из вышесказанного, одной из **целей нашей работы доклинического исследования** было изучение биохимических показателей крови при внутримышечном введении L-карнитина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучение параметров субхронической токсичности инъекционной лекарственной формы L-карнитина проводили согласно «Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (2005), 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" [3,5,6]. Все эксперименты проведены с соблюдением правил, определенных Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных,

используемых для исследовательских и иных научных целей.

Исследования 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».

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 съемным поддоном. Для кормления животных использовался комбикорм полнорационный для лабораторных животных ЛБК-120 (Тосненский комбикормовый завод), соответствующий ГОСТ 34566-2019. Профильтрованная водопроводная вода давалась в стандартных автоклавированных поилках. Для внутримышечных и подкожных введений использовали шприцы инсулиновые BD Micro-Fine Plus 0,5мл/U-100 30G (0,30 мм х 8 мм).

При изучении субхронической токсичности при подкожном введении, L-карнитин вводили в 2 уровнях доз. Дозы определялись на основании результатов опыта по острой токсичности: 1/5 и 1/10 от максимальной переносимой дозы. Первая подопытная группа (n=10) получала лекарственный препарат подкожно в дозе 0,08мг/кг (1/5 от 2000мг/кг). Вторая подопытная группа (n=10) получала лекарственный препарат подкожно в дозе 0,04мг/кг (1/10 от 2000мг/кг). Контрольная группа (n=10) получала подкожно натрия хлорид 0,09% в дозе 1/5 от 2000мг/кг. Препарат вводили подкожно ежедневно в течение 42 дней. Убой и отбор проб биологического материала от 5 животных из каждой группы проводили на следующий день после окончания введения препарата (43 день), убой и отбор биологического материала от оставшихся животных – через 10 суток после окончания введения (53 день).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении оценки субхронической токсичности от лабораторных животных отбирали цельную кровь в одноразовые пластиковые пробирки, которые маркировали и отправляли в лабораторию на биохимическое исследование. Ниже представлены таблицы результатов сравнения подопытной группы 1, подопытной группы 2 с контрольной группой на 43 и 53 день эксперимента (Табл. 1-4)

Биохимические анализы крови имели небольшие изменения. Так как выборка животных была небольшая, невозможно точно утверждать о до-

стоверности данных результатов, требуются дополнительные исследования с более большой выборкой животных.

Полученные результаты анализов частично совпадают с систематическим обзором и мета-анализом рандомизированных контролируемых клинических испытаний в медицине, в ходе которых выполнялась оценка влияния добавок карнитина на сывороточные уровни ферментов [2,7,8,9].

42-дневный прием L-карнитина изменил уровень глюкозы в сыворотке крови. Она является источником энергии, происходящих в организме. В плазме крови лабораторных крыс опытных групп, глюкоза была выше по сравнению с контролем, что подтверждает обеспеченность организма животных опытных групп большей энергией [4]. В опытной группе 1 глюкоза была повышена в среднем на 2 единицы ммоль/л. Отмечена тенденция к снижению содержания мочевины, что свидетельствует о глубоких биосинтетических процессах. в опытной группе 2 на 1,5 ммоль/л по сравнению с группой контроля. Альбумин в опытной группе 1 был выше на 3,9 единицы, по сравнению с контрольной группой.

Уровень билирубина в сыворотке крови является одним из важнейших параметров, характеризующих жировой обмен. В опытной группе 1 прямой билирубин был снижен на 1,3 мкмоль/л, в опытной группе 2 на 1,1 единицы мкмоль/л по сравнению с контрольной группой. Общий билирубин был ниже в опытной группе 1 по сравнению с контрольной на 1,2 единицы мкмоль/л. В наших исследованиях в сыворотке крови крыс уровень общего билирубина был ниже, что может, по всей видимости, свидетельствовать о более высокой растворимости и расщепляемости жиров ферментом липазой, а также об улучшении функциональной деятельности печени.

Данные таблиц 2 и 4 свидетельствуют о том, что отмена препарата L-карнитин не оказало никакого влияния на рост и развитие крыс.

L-карнитин активизирует ферменты печени, но исходя из литературных источников в медицине, влияние добавок L-карнитина на ферменты печени не было значительным у людей с нормальным весом и здоровых людей [11]. L - карнитин может снижать ферменты печени при приеме в более высоких дозах (более 2000 мг/сут). Кроме того, считается, что добавки L-карнитина полезны только в случае метаболических нарушений, таких как простуда или физические упражнения [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведения исследований субхронической токсичности на лабораторных животных лекарственного препарата L-карнитин для ветеринарного применения при подкожном введении установлено, что дозировка 1/5 от максимальной переносимой, так и в дозировка 1/10 от максимальной переносимой, не вызывает значимых изменений в биохимических показателях крови животных опытных и контрольных групп.

ЛИТЕРАТУРА

1. Езерская Ю. А. Карни- Про: защищенный L- карнитин // Животноводство России, 2015 – 37 с.

Таблица 1.

Сравнение подопытной группы 1 с контрольной группой по биохимическим показателям крови на 43 день эксперимента

Показатель	Группа 1		Контрольная группа		Р
	М ± SEM	Сv, %	М ± SEM	Сv, %	
ALT, МЕ/л.	52.6 ± 1.2	5.0	53.1 ± 2.2	9.2	0.8345
AST, МЕ/л.	127.0 ± 5.2	9.1	138.6 ± 5.7	9.2	0.1161
ALB, г/л.	27.5 ± 1.1	8.8	23.6 ± 0.8	7.6	0.0601
ALB, %.	38.3 ± 1.5	9.0	28.6 ± 0.6	4.8	0.0122
D-BIL, мкмоль/л.	0.2 ± 0.1	47.1	1.5 ± 0.3	43.0	0.0216
BIL-T, мкмоль/л.	2.4 ± 0.3	27.9	3.6 ± 0.1	4.3	0.0157
GLOB, %.	63.5 ± 1.6	5.5	71.6 ± 0.6	1.9	0.0622
GLOB, г/л.	46.2 ± 1.5	7.4	58.4 ± 0.9	3.3	0.0622
GLU, ммоль/л.	12.6 ± 1.1	18.6	10.6 ± 0.4	9.4	0.0465
K, ммоль/л.	4.7 ± 0.1	6.5	4.6 ± 0.2	8.5	0.6761
Ca, ммоль/л.	2.6 ± 0.0	2.8	2.7 ± 0.1	4.9	0.0667
CREA, мкмоль/л.	51.9 ± 0.4	1.7	54.0 ± 1.0	4.3	0.1732
LDH, МЕ/л.	669.0 ± 78.0	26.1	459.2 ± 19.5	9.5	0.0947
UREA, ммоль/л.	6.2 ± 0.1	4.0	8.4 ± 0.3	8.3	0.0122
Na, ммоль/л.	128.6 ± 0.7	1.3	131.0 ± 2.1	3.5	0.1437
BELOK, г/л.	71.7 ± 1.7	5.2	80.7 ± 1.5	4.1	0.0616
PT, с.	33.2 ± 1.6	10.7	46.0 ± 3.3	16.1	0.0622
P, ммоль/л.	2.4 ± 0.1	13.1	2.1 ± 0.1	14.7	0.2963
CHOL, ммоль/л.	1.6 ± 0.1	10.5	1.5 ± 0.0	4.4	1.0
ALP, МЕ/л.	214.4 ± 32.5	33.9	337.1 ± 28.4	18.9	0.0947

Таблица 2.

Сравнение подопытной группы 1 с контрольной группой по биохимическим показателям крови на 53 день эксперимента

Показатель	Группа 1		Контрольная группа		Р
	М ± SEM	Сv, %	М ± SEM	Сv, %	
ALT, МЕ/л.	55.0 ± 1.5	5.9	61.4 ± 1.1	4.2	0.066
AST, МЕ/л.	135.3 ± 3.0	4.9	149.6 ± 5.6	8.3	0.0601
ALB, г/л.	26.3 ± 1.2	10.1	30.7 ± 0.9	6.5	0.0667
ALB, %.	35.6 ± 1.4	8.8	39.7 ± 0.9	4.9	0.0947
D-BIL, мкмоль/л.	0.4 ± 0.1	79.2	0.2 ± 0.0	11.5	0.0749
BIL-T, мкмоль/л.	3.0 ± 0.4	25.8	1.8 ± 0.2	19.8	0.0622
GLOB, %.	63.9 ± 1.5	5.2	59.1 ± 0.6	2.4	0.0616
GLOB, г/л.	45.9 ± 1.3	6.3	45.5 ± 1.2	5.9	0.6761
GLU, ммоль/л.	10.5 ± 0.6	13.3	10.4 ± 0.3	7.1	1.0
K, ммоль/л.	4.6 ± 0.1	4.1	4.4 ± 0.1	7.2	0.1161
Ca, ммоль/л.	2.2 ± 0.1	5.4	2.1 ± 0.0	5.4	0.0593
CREA, мкмоль/л.	45.8 ± 0.5	2.6	50.1 ± 1.1	4.8	0.0667
LDH, МЕ/л.	642.2 ± 42.5	14.8	454.5 ± 64.3	31.6	0.0667
UREA, ммоль/л.	4.8 ± 0.2	8.0	4.9 ± 0.1	3.0	1.0
Na, ммоль/л.	144.6 ± 2.1	3.2	140.9 ± 2.1	3.3	0.5309
BELOK, г/л.	72.9 ± 0.3	0.9	73.9 ± 0.9	2.8	0.4034
PT, с.	28.0 ± 2.5	20.4	28.8 ± 1.5	11.9	0.5296
P, ммоль/л.	2.5 ± 0.1	11.4	1.8 ± 0.2	22.4	0.0616
CHOL, ммоль/л.	2.4 ± 0.2	21.4	2.0 ± 0.1	8.4	0.1161
ALP, МЕ/л.	248.9 ± 12.1	10.9	225.8 ± 4.4	4.4	0.1437

2. Трусов Н.В. Мжельская К.В., Шипелин В.А. Влияние L-карнитина на иммунологические, интегральные и биохимические показатели мышечной, получающих рацион с избытком жира и фруктозы // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. 2019. Т. 105. № 5. С. 619–633. <https://doi.org/10.1134/S0869813919050121>

3. 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. С. 13.

4. Клименьева Ю. И. Эффективность использования различных уровней защищенного L-карнитина в рационах высокопродуктивных коров. - автореферат дис. ... кандидата сельскохозяйственных наук : 06.02.08 / Клементьева Юлия Ивановна; [Место защиты: Федер. науч. центр животноводства]. - п. Дубровицы Московской обл., 2017. - 22 с.

5. Приказ МСХ РФ от 06.03.2018 г. № 101 «Об утверждении правил проведения доклинического исследования лекарственного средства для ветеринарного применения, клинического исследования лекарствен-

Таблица 3.

Сравнение подопытной группы 2 с контрольной группой по биохимическим показателям крови на 43 день эксперимента

Показатель	Группа 2		Контрольная работа		Р
	М ± SEM	Сv, %	М ± SEM	Сv, %	
ALT, МЕ/л.	62.2 ± 1.0	3.7	53.1 ± 2.2	9.2	0.0678
AST, МЕ/л.	156.9 ± 12.8	18.3	138.6 ± 5.7	9.2	0.1437
ALB, г/л.	21.9 ± 1.2	11.8	23.6 ± 0.8	7.6	0.3457
ALB, %	29.7 ± 1.4	10.9	28.6 ± 0.6	4.8	0.6761
D-BIL, мкмоль/л.	0.4 ± 0.3	133.1	1.5 ± 0.3	43.0	0.0216
BIL-T, мкмоль/л.	2.9 ± 0.6	48.8	3.6 ± 0.1	4.3	0.1425
GLOB, %	70.5 ± 1.4	4.5	71.6 ± 0.6	1.9	0.6761
GLOB, г/л.	51.7 ± 2.6	11.4	58.4 ± 0.9	3.3	0.1437
GLU, ммоль/л.	12.7 ± 0.7	11.7	10.6 ± 0.4	9.4	0.0749
K, ммоль/л.	5.0 ± 0.2	9.6	4.6 ± 0.2	8.5	0.4034
Ca, ммоль/л.	2.6 ± 0.1	6.9	2.7 ± 0.1	4.9	0.4005
CREA, мкмоль/л.	50.6 ± 0.8	3.5	54.0 ± 1.0	4.3	0.0601
LDH, МЕ/л.	823.6 ± 33.7	9.2	459.2 ± 19.5	9.5	0.0122
UREA, ммоль/л.	6.9 ± 0.1	4.0	8.4 ± 0.3	8.3	0.0122
Na, ммоль/л.	141.9 ± 1.7	2.7	131.0 ± 2.1	3.5	0.0622
BELOK, г/л.	72.8 ± 2.8	8.6	80.7 ± 1.5	4.1	0.0937
PT, с.	32.8 ± 3.3	22.8	46.0 ± 3.3	16.1	0.0947
P, ммоль/л.	2.6 ± 0.1	10.8	2.1 ± 0.1	14.7	0.0667
CHOL, ммоль/л.	1.5 ± 0.0	2.8	1.5 ± 0.0	4.4	0.0601
ALP, МЕ/л.	170.3 ± 22.2	29.1	337.1 ± 28.4	18.9	0.3122

Таблица 4.

Сравнение подопытной группы 2 с контрольной группой по биохимическим показателям крови на 53 день эксперимента

Показатель	Группа 2		Контрольная группа		Р
	М ± SEM	Сv, %	М ± SEM	Сv, %	
ALT, МЕ/л.	56.6 ± 0.6	2.4	61.4 ± 1.1	4.2	0.0634
AST, МЕ/л.	139.0 ± 0.9	1.4	149.6 ± 5.6	8.3	0.1412
ALB, г/л.	24.8 ± 0.5	4.9	30.7 ± 0.9	6.5	0.0622
ALB, %	36.3 ± 0.6	3.5	39.7 ± 0.9	4.9	0.0622
D-BIL, мкмоль/л.	0.2 ± 0.0	10.7	0.2 ± 0.0	11.5	0.14
BIL-T, мкмоль/л.	2.9 ± 0.1	6.1	1.8 ± 0.2	19.8	0.0619
GLOB, %	65.7 ± 0.4	1.2	59.1 ± 0.6	2.4	0.0622
GLOB, г/л.	44.4 ± 0.6	3.3	45.5 ± 1.2	5.9	0.6761
GLU, ммоль/л.	10.6 ± 0.5	10.3	10.4 ± 0.3	7.1	1.0
K, ммоль/л.	4.6 ± 0.1	3.1	4.4 ± 0.1	7.2	0.1437
Ca, ммоль/л.	2.3 ± 0.0	1.5	2.1 ± 0.0	5.4	0.0617
CREA, мкмоль/л.	46.3 ± 0.3	1.3	50.1 ± 1.1	4.8	0.0593
LDH, МЕ/л.	610.9 ± 5.5	2.0	454.5 ± 64.3	31.6	0.0622
UREA, ммоль/л.	5.2 ± 0.2	7.2	4.9 ± 0.1	3.0	0.0947
Na, ммоль/л.	141.9 ± 0.5	0.8	140.9 ± 2.1	3.3	0.6761
BELOK, г/л.	72.5 ± 0.4	1.1	73.9 ± 0.9	2.8	0.2963
PT, с.	26.8 ± 0.6	4.9	28.8 ± 1.5	11.9	0.1412
P, ммоль/л.	2.3 ± 0.1	6.4	1.8 ± 0.2	22.4	0.0616
CHOL, ммоль/л.	2.1 ± 0.1	15.5	2.0 ± 0.1	8.4	0.7533
ALP, МЕ/л.	250.1 ± 4.9	4.3	225.8 ± 4.4	4.4	0.122

ного препарата для ветеринарного применения, исследования биозэквивалентности лекарственного препарата для ветеринарного применения.

6. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических лекарственных средств. 2-изд., перераб. и доп. Москва: ОАО "Издательство "Медицина", 2005. 832 с.

7. Brandsch C, Eder K. Reproductive performance of rats supplemented with L-carnitine. *Animal Physiology and Animal Nutrition*. 2003;87(7-8):301–307. doi: 10.1046/j.1439-0396.2003.00439.x.

8. Ismail AG, El-Nasharty MA, El-Far AH. Effect of ginger and L-carnitine on the reproductive performance of

male rats. *World Academy of Science, Engineering and Technology*. 2012;6(4):1199–1205. doi.org/10.5281/zenodo.1057985

9.Yalçın S, Ergün A, Özsoy B. The Effects of dietary supplementation of L-carnitine and Humic substances on performance, egg traits and blood parameters in laying hens. *Asian Australasian Journal of Animal Sciences*. 2006;19(10):1478–1483. doi: 10.5713 / ajas.2006.1478

10.Yarizadh H., Shab-Bidar S., Zamani B., Vanani N., Baharlou H., Djafarian K. The Effect of L-Carnitine Supplementation on Exercise-Induced Muscle Damage: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical. *Trials J Am Coll Nutr.*, 2020. – p. 457-468

11. Askarpour M., Djafarian K., Ghaedi E., Sadeghi O., Sheikhi A., Snab-Bidar S. Effect of L-Carnitine Supplementation on Liver Enzymes: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Med Res.*, 2020. –p.82-94

12. Wang Y.W., Ning D., Peng Y. Z., Guo Y.M. Effects of Dietary L-carnitine Supplementation on Growth Performance, Organ Weight, Biochemical Parameters and Ascites Susceptibility in Broilers Reared Under Low-temperature Environment. *Asian-Australas J Anim Sci.*, 2013. – p. 233-240

STUDIES OF BIOCHEMICAL PARAMETERS OF THE BLOOD OF LABORATORY ANIMALS WHEN STUDYING THE SUBCHRONIC TOXICITY OF THE DRUG L-CARNITINE

Liliya Il. Sabirzyanova¹

Alexander M. Lunegov¹, PhD of Veterinary Sciences, Docent

G.V. Konovalova², V.V. Turner²

¹St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, Russia

²All-Russian State Center for Quality and Standardization of Animal Medicines and Feeds, Russia

L-carnitine is a vitamin-like compound that is synthesized in the human or animal body from the amino acids methionine and lysine. Today, L-carnitine is used in cardiology, neurology, gastroenterology and is a substance necessary for the functioning of the body. It normalizes metabolic processes, stimulates cellular energy exchange, eliminates energy deficiency, strengthens the immune system, relieves overwork and fatigue, increases the body's adaptive capabilities, and reduces muscle weakness. Protected L-carnitine is used in dairy farming for metabolic diseases, but only as a feed additive.

The purpose of our research is to study the injectable form of L-carnitine, which has not previously been registered in the Russian Federation.

Toxicity studies were conducted on outbred rats in October 2021 in the vivarium of the St. Petersburg State University of Veterinary Medicine. The study involved females weighing 190-210 grams, purchased from the Federal State Unitary Enterprise "Nursery of Laboratory Animals "RAPPOLOVO". When studying subchronic toxicity when administered subcutaneously, L-carnitine was administered at 2 dose levels. Doses were determined based on the results of the acute toxicity experiment: 1/5 and 1/10 of the maximum tolerated dose. The first experimental group (n=10) received the drug subcutaneously at a dose of 0.08 mg/kg (1/5 of 2000 mg/kg). The second experimental group (n=10) received the drug subcutaneously at a dose of 0.04 mg/kg (1/10 of 2000 mg/kg). The control group (n=10) received subcutaneous sodium chloride 0.09% at a dose of 1/5 of 2000 mg/kg. The drug was administered subcutaneously daily for 42 days. Slaughter and sampling of biological material from 5 animals from each group were carried out the next day after the end of the drug administration (day 43), and 10 days after the last drug administration (day 53).

As a result of studies of subchronic toxicity on laboratory animals of the drug L-carnitine for veterinary use when administered subcutaneously, it was established that a dosage of 1/5 of the maximum tolerated, and a dosage of 1/10 of the maximum tolerated, does not cause external signs of toxicosis and death in rats. No significant changes were found in the biochemical parameters of the blood of animals in the experimental and control groups.

Key words: L-carnitine, clinical blood test, laboratory animals, subcutaneous administration, subchronic toxicity.

REFERENCES

1. Ezerskaya Yu. A. Carni-Pro: protected L-carnitine // *Animal husbandry of Russia*, 2015 – 37 p.
2. Trusov N.V. Mzhelskaya K.V., Shipelin V.A. The influence of L-carnitine on immunological, integral and biochemical parameters of mice receiving a diet with excess fat and fructose // *Russian Journal of Physiology named after I. M. Sechenov*. 2019. T. 105. No. 5. pp. 619–633. <https://doi.org/10.1134/S0869813919050121>
3. GOST 33215-2014 Guidelines for the maintenance and care of laboratory animals. Rules for equipping premises and organizing procedures (Reissue): interstate. standard: ed. official : date of introduction 2016-07-01. - Moscow: Standardinform, 2019. P. 13.
4. Klimenteva Yu. I. Efficiency of using different levels of protected L-carnitine in the diets of highly productive cows. - abstract of dissertation. ... Candidate of Agricultural Sciences: 02/06/08 / Klementyeva Yulia Ivanovna; [Place of protection: Federal. scientific livestock center]. - Dubrovitsy village, Moscow region, 2017. - 22 p.
5. Order of the Ministry of Agriculture of the Russian Federation dated 03/06/2018 No. 101 "On approval of the rules for conducting a preclinical study of a medicinal product for veterinary use, a clinical trial of a medicinal product for veterinary use, a study of the bioequivalence of a medicinal product for veterinary use.
6. Khabriev R.U. Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological drugs. 2nd ed., revised. and additional Moscow: OJSC "Publishing House" Medicine", 2005. 832 p.

7. Brandsch C, Eder K. Reproductive performance of rats supplemented with L-carnitine. *Animal Physiology and Animal Nutrition*. 2003;87(7-8):301–307. doi: 10.1046/j.1439-0396.2003.00439.x.
8. Ismail AG, El-Nasharty MA, El-Far AH. Effect of ginger and L-carnitine on the reproductive performance of male rats. *World Academy of Science, Engineering and Technology*. 2012;6(4):1199–1205. doi.org/10.5281/zenodo.1057985
9. Yalçın S, Ergün A, Özsoy B. The Effects of dietary supplementation of L-carnitine and Humic substances on performance, egg traits and blood parameters in laying hens. *Asian Australasian Journal of Animal Sciences*. 2006;19(10):1478–1483. doi: 10.5713 / ajas.2006.1478
10. Yarizadh H., Shab-Bidar S., Zamani B., Vanani N., Baharlou H., Djafarian K. The Effect of L-Carnitine Supplementation on Exercise-Induced Muscle Damage: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical. *Trials J Am Coll Nutr.*, 2020. – p. 457-468
11. Askarpour M., Djafarian K., Ghaedi E., Sadeghi O., Sheikhi A., Snab-Bidar S. Effect of L-Carnitine Supplementation on Liver Enzymes: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Med Res.*, 2020. –p.82-94
12. Wang Y.W., Ning D., Peng Y. Z., Guo Y.M. Effects of Dietary L-carnitine Supplementation on Growth Performance, Organ Weight, Biochemical Parameters and Ascites Susceptibility in Broilers Reared Under Low-temperature Environment. *Asian-Australas J Anim Sci.*, 2013. – p. 233-240