

over 42 days. Biological material samples were taken from 5 animals from each group the next day after the end of the drug administration (day 43), and 10 days after the last drug administration (day 53). The results of the study showed that dosages of 1/5 and 1/10 of the maximum tolerated do 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, intramuscular administration, subchronic toxicity.

REFERENCES

1. Rebouche, C. J. Metabolic fate of dietary carnitine in human adults: identification and quantification of urinary and fecal metabolites / C. J. Rebouche, C. A. Chenard // J. Nutr. – 1991. - № 121. – P. 539–546.
2. Rebouche, C. J. Carnitine function and requirements during the life cycle / C. J. Rebouche //FASEB. – 1992. - № 6. – P. 3379–3386.
3. Carnitine: an osmolyte that plays a metabolic role / G. Peluso, A. Barbarisi, V. Savica [et al.] // Cell Biochem. – 2020. - № 80. – P. 1–10.
4. 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.
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. Yarizadh H., Shab-Bidar S., Zamani B., Vanani N., Baharloo 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
8. 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.

УДК 615.33.015.45:599.323.45

DOI: 10.52419/issn2782-6252.2024.1.76

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТА ТИЛДОКС АВЗ НА ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ КРЫС В СУБХРОНИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

*Токарева Олеся Александровна, канд. ветеринар. наук, доц., orcid.org/0000-0002-5941-9506
Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Россия*

РЕФЕРАТ

Цель наших исследований заключалась в изучении влияния препарата Тилдокс АВЗ на показатели крови крыс в субхроническом эксперименте. Тилдокс – комплексный антибиотик в виде порошка. Содержит в 1 г в качестве действующих веществ доксициклина гиклат – 100 мг и тилозина тартрат – 100 мг, а в качестве вспомогательных веществ – натрия бензоат и сахарозу. Опыт длился 90 суток. Исследование проводили на 150 крысах линии Wistar (75 самцов и 75 самок). Масса тела у животных составляла 190–230 г. В ходе эксперимента были сформированы 5 групп в каждой по 30 животных (15 самцов и 15 самок), три из них опытные, одна контрольная и одна интактная. Из 150 крыс, участвовавших в опыте, после его завершения было умерщвлено 100 особей (50 самцов и 50 самок) для патоморфологических исследований внутренних органов.

Для выявления способности к восстановлению и появлению устойчивости токсических эффектов за оставшимися 50 животными (по 5 самцов и 5 самок из каждой группы) вели наблюдение 28 дней после опыта.

Водный раствор тестируемого образца лекарственного средства вводился ежедневно внутрижелудочно при помощи атравматического металлического зонда. Первой подопытной группе препарат вводили в дозе 70 мг/кг, второй группе – 265 мг/кг, третьей – в дозе 1000 мг/кг массы тела животных. Контрольная группа находилась в равных условиях и получала внутрижелудочно физиологический раствор. Интактные животные служили эталоном. Было установлено, что препарат Тилдокс АВЗ, введенный внутрижелудочно в дозах 265 и 1000 мг/кг 1 раз в сутки в течение 90 суток, оказывает влияние на клинические и биохимические показатели крови. Препарат введенный в дозе 70 мг/кг не вызывает сдвигов в показателях крови. Однако при исследовании крови крыс через 28 дней после восстановительного периода не наблюдалось достоверных изменений в клинических и биохимических показателях в сравнении с контрольной и интактной группами.

Из этого можно сделать вывод, что все изменения крови носили дозозависимый эффект, и после прекращения использования препарата организм восстанавливался, что указывает об обратимости вызванных сдвигов картины крови.

Ключевые слова: доксициклин, тилозин, крысы, субхроническая токсичность.

ВВЕДЕНИЕ

Детальное проведение доклинических испытаний один из важных этапов при внедрении в клиническую практику современных лекарственных средств [1].

Фармако-токсикологическая оценка препарата

необходима для того, чтобы в ходе эксперимента установить характер и проявление их повреждающего действия на организм подопытных животных.

Цель наших исследований заключалась в изучении влияния препарата Тилдокс АВЗ на показатели крови крыс в субхроническом эксперименте.

Предприятием по производству ветеринарных

препаратов «Агроветзащита» был разработан химиотерапевтический препарат Тилдокс АВЗ в виде порошка. Препарат содержит в 1 г в качестве действующих веществ доксициклина гиклат – 100 мг, тилозина тартрат – 100 мг, а в качестве вспомогательных веществ: натрия бензоат и сахарозу.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводили в соответствии с ГОСТ ISO 10993-11-2021 «Межгосударственный стандарт. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 11. Исследования общетоксического действия» [2].

Опыт по изучению влияния препарата Тилдокс АВЗ на показатели крови крыс в субхроническом эксперименте длился 90 суток.

Исследование проводили на 150 крысах линии Wistar (75 самцов и 75 самок). Самки, участвовавшие в эксперименте, до этого не рожали и не были беременными. Масса тела у животных на момент начала опыта составляла 190-230 г. Крысы были отобраны для опыта после двухнедельной акклиматизации и последующей рандомизации. В ходе эксперимента были сформированы 5 групп в каждой по 30 животных (15 самцов и 15 самок), три из них опытные, одна контрольная и одна интактная. Из 150 крыс, участвовавших в опыте, после его завершения было умерщвлено 100 особей (50 самцов и 50 самок) для патоморфологических исследований внутренних органов. Для выявления способности к восстановлению и появлению устойчивости токсических эффектов за оставшимися 50 животными (по 5 самцов и 5 самок из каждой группы) вели наблюдение 28 дней после опыта.

Водный раствор тестируемого образца лекарственного средства вводился ежедневно внутрижелудочно при помощи атравматического металлического зонда. Первой подопытной группе препарат вводили в дозе 70 мг/кг, второй группе – 265 мг/кг, третьей – в дозе 1000 мг/кг массы тела животных [5]. Контрольная группа находилась в равных условиях и получала внутрижелудочно физиологический раствор. Интактные животные служили эталоном. Принцип формирования групп, доза и режим введения препарата Тилдокс АВЗ представлены в таблице 1.

Весь объем проведенных испытаний, его продолжительность, выбор методик, регистрация полученных параметров были регламентированы нормативными документами [1,2,3,4].

До начала и после завершения опыта проводили отбор биоматериала у всех испытуемых животных. При помощи электронных весов марки M-ER 123 ACF SENSOMATIC каждую неделю производили взвешивание экспериментальных животных. На протяжении всего опыта за животными вели контроль за их поведением, а также за потреблением корма, наблюдали за их общим физиологическим состоянием.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе опыта по изучению влияния препарата Тилдокс АВЗ на показатели крови крыс в субхроническом эксперименте было установлено, что при введении в дозах 70 мг/кг, 265 мг/кг и 1000

мг/кг гибели животных не отмечалось. Клинические и биохимические показатели крови у крыс до начала эксперимента были в пределах физиологической нормы и служили эталоном в опыте.

После завершения опыта на 91 день также были отобраны пробы крови для сравнения показателей. Полученные данные представлены в таблицах 2, 3.

Результаты крови интактной, контрольной и первой опытной (получавшая препарат в дозе 70 мг/кг) групп статистически не отличались друг от друга. Напротив, во второй и третьей опытных группах, получавших препарат в дозах 265 мг/кг и 1000 мг/кг, в крови наблюдалось повышенное содержание всех видов гранулоцитов, а также увеличение таких показателей как лейкоциты и моноциты, что может говорить нам о воспалительном процессе.

Согласно результатам, представленным в таблице, видно, что при длительном применении препарата в дозах 265 мг/кг и 1000 мг/кг понижается содержание гемоглобина. Стоит отметить, что выявленное снижение среднего объема эритроцита, среднего содержания гемоглобина в эритроците и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах, а также понижение гемоглобина указывает на анемию, возможно и гемолитическую, которая может развиваться на фоне приема некоторых антибиотиков. Снижение общего количества тромбоцитов свидетельствует о лекарственной интоксикации при использовании препарата длительно и в завышенных дозах. Также наблюдалось удлинение АВР и укорочение АЧТВ. Данные показатели указывают на изменение тромбоцитарного компонента гемостаза.

Согласно полученным данным, в группах интактной, контрольной (получавшая физиологический раствор), опытной (получавшая препарат Тилдокс АВЗ в дозе 70 мг/кг) биохимические показатели крови не выходили за рамки диапазона эталонного значения, общепринятого для крыс. Что нельзя сказать об опытных группах, получавших препарат в дозах 265 мг/кг и 1000 мг/кг. Данные опытные группы при длительном внутрижелудочном введении показали повышение уровня билирубина и активности печеночного фермента аланинаминотрансферазы (АЛТ). Эти изменения могут говорить о развивающейся патологии печени или гемолитической анемии. Завышенные показатели уровня щелочной фосфатазы и билирубина свидетельствуют об изменениях со стороны гепатобилиарной системы. Также повышение билирубина и понижения уровня белка может говорить о развитии гастрита.

Для выявления способности к восстановлению и появлению устойчивости токсических эффектов за оставшимися 50 животными (по 5 самцов и 5 самок из каждой группы) вели наблюдение 28 дней после опыта.

У экспериментальных крыс с отклонениями от физиологической нормы в картине крови после 28-дневного наблюдения все показатели пришли в диапазон референтных значений в сравнении с интактной и контрольной группами.

Таблица 1.

Схема введения препарата Тилдокс АВЗ в субхроническом эксперименте в течение 90 суток ($M \pm m$, $n=15$)

Вид животного	Пол/ число животных в эксперименте	Группы животных	Дозы в мг/кг	Режим введения
крысы	♂/15	интактная	-	-
	♀/15		-	-
крысы	♂/15	контрольная	физиологический раствор	внутрижелудочно, 1 раз в сутки
	♀/15		физиологический раствор	внутрижелудочно, 1 раз в сутки
крысы	♂/15	первая опытная	70 мг/кг	внутрижелудочно, 1 раз в сутки
	♀/15		70 мг/кг	внутрижелудочно, 1 раз в сутки
крысы	♂/15	вторая опытная	265 мг/кг	внутрижелудочно, 1 раз в сутки
	♀/15		265 мг/кг	внутрижелудочно, 1 раз в сутки
крысы	♂/15	третья опытная	1000 мг/кг	внутрижелудочно, 1 раз в сутки
	♀/15		1000 мг/кг	внутрижелудочно, 1 раз в сутки

Таблица 2.

Гематологические показатели крыс при введении препарата Тилдокс АВЗ в желудок в течение 90 суток ($M \pm m$, $n=15$)

Параметры/ единицы измерения	Гематологические показатели крыс									
	Интактные		Контроль		Первая опытная группа 70 мг/кг		Вторая опытная группа 265 мг/кг		Третья опытная группа 1000 мг/кг	
	♂/15	♀/15	♂/15	♀/15	♂/15	♀/15	♂/15	♀/15	♂/15	♀/15
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	9,50±1,0	8,89±0,7	9,52±0,7	8,78±0,4	9,05±1,0	8,91±0,2	11,74±0,8	10,99±0,1	12,17±0,4	11,54±0,7
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	8,2±0,1	6,9±0,9	8,0±0,2	7,56±0,01	7,1±0,9	6,57±1,2	8,94±0,1	8,85±0,2	10,5±0,02	10,3±0,1
Содержание смеси моноцитов, эозинофилов, базофилов и незрелых клеток, $10^9/\text{л}$	0,07±0,01	0,06±0,01	0,07±0,01	0,05±0,01	0,06±0,01	0,06±0,01	1,24±0,05	1,1±0,07	3,51±0,04	3,49±0,01
Гранулоциты, $10^9/\text{л}$	3,84±0,3	3,51±0,6	3,82±0,5	3,49±0,7	2,85±1,2	2,74±0,9	4,99±0,1	4,85±0,2	5,64±0,04	5,32±0,02
Лимфоциты, %	79,1±0,2	78,1±0,2	78,2±0,1	78,0±0,5	79,9±1,1	78,5±1,5	81,2±0,3	80,9±0,1	85,7±0,3	84,6±0,2
Моноциты, %	0,76±0,1	0,81±0,1	0,71±0,1	0,81±0,1	0,90±1,0	0,64±0,2	1,7±0,5	1,65±0,3	1,9±0,1	1,7±0,1
Относительное содержание гранулоцитов, %	19,5±0,1	20,0±0,3	19,7±0,5	20,0±0,2	19,7±0,3	19,6±0,1	22,1±0,3	21,9±0,1	23,4±0,5	22,8±0,3
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	7,99±0,7	7,81±0,8	8,05±0,7	7,49±1,0	7,05±0,2	6,59±0,2	5,99±0,1	6,0±0,1	6,1±0,1	6,0±0,1
Гемоглобин, г/л	143,0±0,1	138,9±0,1	142,7±0,1	139,2±0,1	147,5±1,2	150,1±0,2	130,1±2,7	129,4±3,1	124,1±0,5	122,7±0,4
Гематокрит, %	39,31±0,1	39,27±0,2	39,54±0,2	40,0±0,2	42,1±0,4	40,5±0,4	40,0±0,1	40,2±0,3	39,7±1,4	39,02±0,1
Средний объём эритроцита, $\mu\text{м}^3$	53,2±2,2	52,5±0,3	52,1±2,7	49,7±0,5	55,0±0,9	51,0±1,5	47,0±0,5	46,9±0,1	46,0±1,2	45,4±0,7
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	19,0±0,1	18,6±0,4	18,5±1,0	18,2±1,1	17,9±1,0	18,1±0,7	15,7±0,7	15,6±0,6	14,8±0,9	14,5±0,6
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, г/л	352,1±0,6	351,3±0,5	352,0±0,7	350,4±2,3	351,2±3,7	351,2±1,5	317,1±2,9	316,0±4,5	315,0±0,7	314,1±0,2
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	878,8±14,3	754,9±17,4	894,5±15,8	787,0±51,0	810,2±45,5	794,8±37,9	619,9±45,4	617,1±44,7	590,9±21,7	589,4±20,8
АВР, с	55,8±1,5	55,9±0,5	55,8±1,5	55,7±1,4	55,4±0,7	55,8±1,6	55,8±1,6	55,3±1,2	57,4±0,5	57,6±0,2
АЧТВ, с	40,2±0,8	40,1±0,7	40,2±0,7	40,3±1,1	40,3±1,0	40,3±1,1	40,0±0,5	40,2±1,0	38,5±0,7	38,6±0,8

Таблица 3.

Биохимические показатели крови крыс при введении препарата Тилдокс АВЗ в желудок
в течение 90 суток ($M \pm m$, $n=15$)

Параметры/ единицы измерения	Биохимические показатели крови крыс									
	Интактные		Контроль		Первая опытная группа 70 мг/кг		Вторая опытная группа 265 мг/кг		Третья опытная группа 1000 мг/кг	
	♂/15	♀/15	♂/15	♀/15	♂/15	♀/15	♂/15	♀/15	♂/15	♀/15
Мочевина, ммоль/л	6,8±0,1	6,9±0,1	6,75±0,1	6,77±0,1	6,75±0,01	6,77±0,06	6,9±0,01	6,8±0,1	7,0±0,1	6,8±0,1
Азот мочевины, мг%	12,00±1,00	13,67±2,00	13,0±2,02	13,02±1,05	13,21±1,09	13,12±0,05	13,51±1,34	13,14±0,05	15,00±1,00	13,75±1,22
Креатинин, мг%	0,68±0,174	0,68±0,185	0,68±0,197	0,68±0,186	0,68±0,194	0,69±0,001	0,68±0,175	0,69±0,001	0,61±0,098	0,64±0,001
Глюкоза, мг%	126,1±2,01	125,5±1,11	125,2±1,05	125,3±1,77	126,1±0,99	125,4±1,78	125,9±0,90	125,2±1,74	122,0±0,13	119,0±2,45
Амилаза, Ед/л	1320±174	1201±120	1241±162	1260±194	1243±174	1301±204	1254±168	1311±199	85,7±0,3	84,6±0,2
Альбумин, г/л	35±2	35±1	34±1	35±2	35±2	35±1	34±1	35±2	34±1	35±2
Общий белок, г/л	70±1	70±1	70±1	70±1	70±0,9	70±0,8	67±2	66±1	67±2	66±2
АЛТ, Ед/л	68±1	68±1	68±1	68±1	68±0,9	68±0,8	81±1	81±1	82±4	83±3
АСТ, Ед/л	78±1	79±2	79±1	79±1	79±0,8	79±0,9	85±2	85±2,1	87±4	86±1
Щелочная фосфатаза, Ед/л	99,4±7,2	99,7±6,4	100,0±0,1	99,9±5,0	100,5±1,5	100,1±4,8	111,6±3,4	111,3±2,8	120,4±7,3	119,7±9,4
ГГТ, Ед/л	3,112±0,001	3,002±0,002	3,114±0,002	3,002±0,001	3,112±0,001	3,001±0,003	3,002±0,001	3,002±0,002	2,970±0,002	3,001±0,005
Билирубин общий, мг/дм	0,9±0,01	0,9±0,01	0,91±0,02	0,9±0,01	0,9±0,01	0,9±0,01	0,94±0,01	0,94±0,01	0,95±0,01	0,94±0,02
Общее содержание холестерина, ммоль/л	1,8±0,07	1,8±0,06	1,79±0,08	1,79±0,08	1,8±0,05	1,8±0,04	1,8±0,05	1,79±0,01	1,8±0,04	1,79±0,01
LDL, Ед/л	356±1	357±2	356±2	358±1	357±3	357±2	356±1	358±1	360±1	361±1
Na, ммоль/л	124±1	124±1	123,7±0,1	123,8±0,7	123,5±0,3	123,8±0,6	124±1	124±1	124±1	124±1
K, ммоль/л	5,9±0,1	6,99±1,02	7,00±1,00	6,98±1,03	6,99±1,01	6,97±1,05	7,00±1,0	6,96±1,04	7,00±0,05	5,99±0,1
Фосфор, мг%	7,01±1,01	40,1±0,7	40,2±0,7	40,3±1,1	40,3±1,0	40,3±1,1	40,0±0,5	40,2±1,0	38,5±0,7	38,6±0,8
Триглицериды, ммоль/л	0,85±0,01	0,89±0,03	0,84±0,03	0,88±0,04	0,86±0,03	0,89±0,01	1,1±0,01	1,08±0,01	1,1±0,01	1,09±0,02

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препарат Тилдокс АВЗ, введенный внутрижелудочно в дозах 265 и 1000 мг/кг 1 раз в сутки в течение 90 суток, оказывает влияние на клинические и биохимические показатели крови. Препарат, введенный в дозе 70 мг/кг, не вызывает сдвигов в показателях крови. Однако при исследовании крови крыс через 28 дней восстановительного периода не наблюдалось достоверных изменений в клинических и биохимических показателях в сравнении с контрольной и интактной группами.

Из этого можно сделать вывод, что все изменения крови носили дозозависимый эффект, и после прекращения использования препарата организм восстанавливался, что указывает об обратимости вызванных сдвигов картины крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев, А. Н. Качественные доклинические исследования - необходимый этап разработки и внедрения в клиническую практику новых лекар-

ственных препаратов // Антибиотики и химиотерапия. - 2012. - №57, 1-2. - С. 41- 49.

2. ГОСТ ISO 10993-11-2021. Межгосударственный стандарт. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 11. Исследования общетоксического действия : межгос. стандарт : изд. офиц. : дата введения 2022-03-01. - Москва : Российский институт стандартизации, 2021. - 34 с.

3. Европейская Конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. – Страсбург, 18 марта – 1987.

4. Справочник. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных : справ. / под ред. В. Г. Макарова, М. Н. Макаровой. - СПб. : «ЛЕМА», 2013. - 116 с.

5. Токарева, О. А. Изучение острой токсичности препарата Тилдокс / О. А. Токарева, С. В. Енгашева, Е. С. Енгашева, А. Н. Токарев // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. - 2020. - № 3. - С. 118-120.

STUDY OF TILDOX AVZ EFFECT ON RAT BLOOD PARAMETERS IN A SUBCHRONIC EXPERIMENT

*Olesya Al. Tokareva, Ph.D of Veterinary Sciences, Docent, orcid.org/0000-0002-5941-9506
St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, Russia*

The purpose of our research was to study the effect of Tildox AVZ on rat blood counts in a subchronic experiment. Tildox is a complex antibiotic in powder form. One gram of drug contains doxycycline hyclate – 100 mg and tylosin tartrate - 100 mg as active ingredients, sodium benzoate and sucrose as auxiliary substances. The experiment lasted 90 days. The study was conducted on 150 Wistar rats (75 males and 75 females). The body weight of the animals was 190-230 g. During the experiment 5 groups of 30 animals (15 males and 15 females) were formed, three of them were experimental groups, one - control and one – intact. Of the 150 rats involved in the experiment after its completion 100 individuals (50 males and 50 females) were killed for pathomorphological studies of internal organs.

To identify the ability to recover and the appearance of resistance to toxic effects the remaining 50 animals (5 males and 5 females from each group) were monitored for 28 days after the experiment.

An aqueous solution of the test sample of the drug was administered daily intragastrically using an atraumatic metal probe. The drug was administered to the first experimental group at a dose of 70 mg / kg, the second group - 265 mg / kg, the third group - at a dose of 1000 mg / kg of animal body weight. The control group was in equal conditions and received intragastric saline solution. Intact animals served as a reference. It was found that Tildox AVZ administered intragastrically at doses of 265 and 1000 mg / kg 1 time per day for 90 days has an effect on clinical and biochemical blood parameters. The drug administered at a dose of 70 mg / kg does not cause changes in blood parameters. However when examining the blood of rats 28 days after the recovery period there were no significant changes in clinical and biochemical parameters compared with the control and intact groups.

From this it can be concluded that all blood changes had a dose-dependent effect and after stopping the use of the drug the body recovered which indicates the reversibility of the caused shifts in the blood picture.

Key words: doxycycline, tylosin, rats, subchronic toxicity.

REFERENCES

1. Vasiliev, A. N. High-quality preclinical studies are a necessary stage in the development and implementation of new drugs in clinical practice // Antibiotics and chemotherapy. - 2012. - No. 57, 1-2. - pp. 41-49.
2. GOST ISO 10993-11-2021. Interstate standard. Medical products. Assessment of the biological effects of medical devices. Part 11. Studies of general toxicity: interstate. standard: ed. official : introduction date 2022-03-01. - Moscow: Russian Institute of Standardization, 2021. - 34 s.
3. European Convention for the Protection of Vertebrate

Animals Used for Experimental or Other Scientific Purposes. – Strasbourg, March 18 – 1987.

4. Directory. Physiological, biochemical and biometric indicators of the norm of experimental animals: reference book. / ed. V. G. Makarova, M. N. Makarova. - St. Petersburg. : "LEMA", 2013. - 116 p.

5. Tokareva, O. A. Study of the acute toxicity of the drug Tildox / O. A. Tokareva, S. V. Engasheva, E. S. Engasheva, A. N. Tokarev // Issues of legal regulation in veterinary medicine. - 2020. - No. 3. - P. 118-120.

По заявкам ветспециалистов, граждан, юридических лиц проводим консультации, семинары по организационно-правовым вопросам, касающимся содержательного и текстуального анализа нормативных правовых актов по ветеринарии, практики их использования в отношении планирования, организации, проведения, ветеринарных мероприятий при заразных и незаразных болезнях животных и птиц.

Консультации и семинары могут быть проведены на базе Санкт-Петербургского университета ветеринарной медицины или с выездом специалистов в любой субъект России.

**Тел/факс (812) 365-69-35, Моб. тел.: 8(911) 913-85-49,
e-mail: 3656935@gmail.com**