

## INVESTIGATION OF ACUTE TOXICITY AND SPECIFIC ACTIVITY OF LEVOCARNITINE

**Ibrokhimov Muhammadali Abdukhalil ugli**

Student Tashkent State Medical University

**Majidova Guzal Dadajanovna**

PhD, Associate Professor Tashkent State Medical University Uzbekistan, Tashkent

E-mail: ibroximovmuhammadali06@gmail.com

### **Abstract:**

This study presents the results of investigations on the acute toxicity and specific activity of levocarnitine ("L-CARNITINE" solution for intravenous and intramuscular administration 200 mg/ml, manufactured by S.C. Rompharm Company S.R.L, Romania) in experiments on white mice. Acute toxicity was evaluated by a single intravenous administration of the drug at doses of 500, 1500, and 2500 mg/kg followed by observation of the animals for 14 days. The results demonstrated no mortality among the animals, and the LD50 value was found to be greater than 2500 mg/kg, indicating low toxicity of the preparation. Specific activity was assessed using a swimming endurance test with load under mixed anaerobic-aerobic conditions. The findings showed that levocarnitine increased the physical performance of mice by 49% compared to the control group. The obtained data confirm the safety of the drug as well as its pronounced metabolic and antihypoxic effects.

### **Keywords:**

levocarnitine, acute toxicity, specific activity, LD50, white mice, physical performance, metabolic therapy, antihypoxic effect, preclinical studies, pharmacology.

«Л-Карнитин» - раствор для внутривенного и внутримышечного введения 200мг/мл.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕВОКАРНИТИНА



**Иброхимов Мухаммадали Абдухалил угли-студент**

**Мажидова Гузаль Дадажановна- Phd,Доцент**

Ташкентский государственный медицинский университет

Узбекистан, г. Ташкент

E-mail: [ibroximovmuhammadali06@gmail.com](mailto:ibroximovmuhammadali06@gmail.com)

**Аннотация:**

В данной работе представлены результаты исследования острой токсичности и специфической активности препарата левокарнитина («Л-КАРНИТИН» раствор для внутривенного и внутримышечного введения 200 мг/мл производства S.C. Rompharm Company S.R.L, Румыния) в эксперименте на белых мышах. Изучение острой токсичности проводилось методом однократного внутривенного введения препарата в дозах 500, 1500 и 2500 мг/кг с последующим наблюдением за животными в течение 14 суток. Установлено, что препарат не вызывал гибели животных, а показатель LD50 составил более 2500 мг/кг, что свидетельствует о его низкой токсичности. Специфическую активность оценивали по модели плавания мышей с грузом до отказа при смешанных анаэробно-аэробных нагрузках. Результаты показали повышение физической работоспособности животных на 49 % по сравнению с контрольной группой. Полученные данные подтверждают безопасность препарата и его выраженное метаболическое и антигипоксическое действие.

**Ключевые слова:** левокарнитин, острая токсичность, специфическая активность, LD50, белые мыши, физическая работоспособность, метаболическая терапия, антигипоксическое действие, доклинические исследования, фармакология.

**Annotatsiya:**

Ushbu maqolada levokarnitin preparatining (“L-KARNITIN”, 200 mg/ml vena ichiga va mushak orasiga yuborish uchun eritma, S.C. Rompharm Company S.R.L, Ruminiya) o‘tkir toksikligi va spetsifik faolligi oq sichqonlarda eksperimental tarzda o‘rganilgan.



O'tkir toksiklik preparatni 500, 1500 va 2500 mg/kg dozada bir martalik vena ichiga yuborish orqali baholandi hamda hayvonlar 14 kun davomida kuzatildi. Tadqiqot natijalariga ko'ra, preparat hayvonlar o'limiga sabab bo'lmadi va LD50 ko'rsatkichi 2500 mg/kg dan yuqori ekanligi aniqlandi, bu esa preparatning past toksiklikka ega ekanligini ko'rsatadi. Preparatning spetsifik faolligi yuk bilan suzish modeli yordamida baholandi. Natijalar levokarnitin qo'llangan sichqonlarda jismoniy ish qobiliyati nazorat guruhiga nisbatan 49 % ga oshganligini ko'rsatdi. Olingan ma'lumotlar preparatning xavfsizligi hamda uning metabolik va antigipoksik ta'sirini tasdiqlaydi.

**Kalit so'zlar:**

levokarnitin, o'tkir toksiklik, spetsifik faollik, LD50, oq sichqonlar, jismoniy ish qobiliyati, metabolik terapiya, antigipoksik ta'sir, doklinik tadqiqotlar, farmakologiya.

**Производитель:** S.C.Rompharm Company S.R.L, Румыния

**Действующее вещество(МНН):** Левокарнитин

**Состав:** 1 мл препарат содержит:

*активное вещество:* левокарнитин – 200,0 мг;

*вспомогательные вещества:* 1М раствор хлористоводородной кислоты - до pH 6,3 – 6,5, вода для инъекций - до 1,00 мл.

**Фармакотерапевтическая группа:** Средство для коррекции метаболических процессов.

**Фармакологические свойства:**

Левокарнитин - средство для коррекции метаболических процессов; оказывает метаболическое, анаболическое, антигипоксическое и антитиреоидное действие, активизирует 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 кетоновых тел, синтеза холина и его эфиров, окислительного фосфорилирования и образования аденозинтрифосфата (АТФ)). Мобилизует жир (наличие 3 лабильных метильных групп) из жировых депо. Конкурентно вытесняя глюкозу, включает жирнокислотный метаболический шунт, активность которого не лимитирована кислородом (в отличие от аэробного гликолиза), в связи с чем препарат эффективен в условиях острой гипоксии (в т.ч. мозга) и др. критических состояниях. Вызывает незначительное угнетение центральной нервной системы (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. Оказывает нейротрофическое действие, тормозит апоптоз, ограничивает зону поражения и восстанавливает структуру нервной ткани. Нормализует белковый и жировой обмен, повышает основной обмен при тиреотоксикозе (являясь частичным антагонистом тироксина); восстанавливает щелочной резерв крови.

**Показания к применению:**

Левокарнитин применяют в составе комплексной терапии при острых гипоксических состояниях (острая гипоксия мозга, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака). Препарат назначают в остром, подостром и восстановительном периодах нарушений мозгового кровообращения. Применяют при дисциркуляторной энцефалопатии и различных травматических и



токсических поражениях головного мозга, в восстановительном периоде после хирургических вмешательств. Левокарнитин показан при первичном и вторичном дефиците карнитина, в том числе у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе; при кардиомиопатии, ишемической болезни сердца (стенокардия, острый инфаркт миокарда, постинфарктные состояния), гипоперфузии вследствие кардиогенного шока и других нарушениях метаболизма миокарда.

**Способ применения и дозы:**

Левокарнитин вводят внутривенно-капельно медленно или струйно (2-3 мин). Перед внутривенным введением содержимое ампулы растворяют в 100-200 мл растворителя (0,9% раствор хлорида натрия или 5% раствор декстрозы (глюкозы)).

При острых нарушениях мозгового кровообращения назначают 1 г/сутки в течение 3 дней, а затем 0,5 г/сут в течение 7 дней. Через 10-12 дней возможны повторные курсы в течение 3-5 дней.

При назначении препарата в подостром и восстановительном периоде, при дисциркуляторной энцефалопатии и различных поражениях головного мозга, дефиците карнитина больным вводят раствор левокарнитина из расчета 0,5-1 г/сутки внутривенно (капельно, струйно) или внутримышечно (2-3 раза в день) без разведения в течение 3-7 дней. При необходимости через 12-14 дней назначают повторный курс.

Внутривенное введение, медленно (2-3 мин) назначают при вторичном дефиците карнитина при гемодиализе – 2 г однократно (после процедуры); при остром инфаркте миокарда, острой сердечной недостаточности – 3-5 г/сутки, разделенных на 2-3 приема в первые 2-3 суток с последующим снижением дозы в 2 раза; при кардиогенном шоке – 3-5 г/сутки, разделенных на 2-3 приема до выхода пациента из шока. Далее переходят на пероральный прием левокарнитина.



**Цель исследований:** Проведение исследований по изучению острой токсичности и специфической активности препарата «Л-Карнитин» - раствор для внутривенного и внутримышечного введения 200мг/мл производства S.C.Rompharm Company S.R.L, Румыния

**Задачи исследований:**

- 1.Изучение острой токсичности препарата «Л-Карнитин» - раствор для внутривенного и внутримышечного введения 200мг/мл производства S.C.Rompharm Company S.R.L, Румыния в эксперименте на белых мышах.
- 2.Изучение специфической активности препарата «Л-Карнитин» - раствор для внутривенного и внутримышечного введения 200мг/мл, производства S.C.Rompharm Company S.R.L, Румыния в эксперименте на белых мышах.
- 3.Статистическая обработка полученных результатов [5].

## 1. ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ

### 1.1. Материалы и методы.

**Метод исследований:** острую токсичность изучали общепринятым методом, описанным в литературе, однократным введением лекарственных препаратов с определением класса токсичности [1,7].

**Вид и количество животных:** для эксперимента использовали белых беспородных мышей самцов в количестве 18 голов, массой тела 19 – 21 г, выдержанных на карантине в течение 14 дней.

**Проведение эксперимента:** острой токсичности препарата «Л-КАРНИТИН», производства S.C.Rompharm Company S.R.L, Румыния, следующим образом:

- 1 группа– в/в в дозе 500 мг/кг (0,1 мл);
- 2 группа– в/в в дозе 1500 мг/кг (0,3 мл);
- 3 группа– в/в в дозе 2500 мг/кг (0,5 мл).

Каждую дозу испытывали на 6 мышах, что является достаточным для определения LD<sub>50</sub>. Далее за животными наблюдали ежечасно в течение первого



дня эксперимента в условиях лаборатории, при этом в качестве показателей функционального состояния животных использовали выживаемость в течение опыта, общее состояние, возможные судороги и гибель. Далее ежедневно, в течение 2-х недель в условиях вивария, у животных обеих групп наблюдали за общим состоянием и активностью, учитывали поведенческие реакции. Все подопытные животные содержались в одинаковых условиях и на общем рационе питания со свободным доступом к воде и пище [3,4].

После завершения эксперимента определяется ЛД<sub>50</sub> и класс токсичности препарата [1,7].

## 1.2. Полученные результаты:

«Л-КАРНИТИН», производства S.C.Rompharm Company S.R.L, Румыния:

1 группа (доза 500 мг/кг): после введения препарата в течение дня мыши оставались активными, изменений в поведении и функциональном состоянии видимых изменений не наблюдалось. Состояние шерсти и кожных покровов обычное без изменений, от пищи и воды не отказывались, гибели мышей не наблюдалось. На второй день и в последующий период наблюдения патологических изменений в поведении и физиологических показателях мышей изменений не было. Употребление воды и корма в норме, отставание в росте и развитии не наблюдалось. Гибели мышей в течение 14 дней не было.

2 группа (доза 1500 мг/кг): после введения препарата в течение дня мыши активные, изменений в поведении и функциональном состоянии видимых изменений не наблюдалось. Состояние шерсти и кожных покровов обычное без изменений, от пищи и воды не отказывались, гибели мышей не наблюдалось. На второй день и в последующий период наблюдения патологических изменений в поведении и физиологических показателях мышей изменений не было. Употребление воды и корма в норме, отставание в росте и развитии не наблюдалось. Гибели мышей в течение 14 дней не было.



3 группа (доза 2500 мг/кг) после введения у мышей наблюдалась кратковременная вялость и малоподвижность, которая проходила через 30 - 40 минут. Через 1 час мыши возвращались к своему прежнему состоянию, поведение активное, физические показатели не отклонялись от нормы.

На второй день и во весь период наблюдения в течение 14 дней у мышей в поведении и других физических показателях изменений не наблюдалось, мыши охотно употребляли корм и воду, реакции на световые и звуковые раздражители в оставались норме, шерсть и кожные покровы чистые, мочеиспускание и каловыделение в норме, масса и рост мышей не отставали в развитии. Гибели мышей не наблюдалось (таблица №1).

Таблица №1

**Определение острой токсичности «Л-КАРНИТИН» S.C. Rompharm  
Company S.R.L, Румыния**

<b>«Л-КАРНИТИН» S.C. Rompharm Company S.R.L, Румыния</b>			
<b>объем</b>		<b>Пути введения</b>	<b>результат</b>
<b>мг/кг</b>	<b>мл</b>		
500	0,1	в/в	0/6
1500	0,3	в/в	0/6
2500	0,5	в/в	0/6
LD <sub>50</sub>	>2500 мг/кг		

При изучении острой токсичности препарата «Л-КАРНИТИН» производства S.C.Rompharm Company S.R.L, Румыния. LD<sub>50</sub> составляет дозу >2500 мг/кг.

**2.ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ.**



**2.1.Материал и методы:** Специфическую активность изучали по методу *определения количественных характеристик активности* сравниваемых препаратов *при нагрузках смешанной (анаэробно - аэробной) мощности*. Для экспериментов на мелких лабораторных животных использовали модель плавания мышей с грузом до отказа [5]. В подготовительный период постановки эксперимента каждую мышь взвешивали и маркировали. Для оценки времени плавания использовали емкость размером 15x25x40 см, наполненную водой, расстояние от поверхности воды до края емкости не менее 10 см. 18 мышей разделили на 3 группы по 6 голов в каждой. Препараты вводили в течение трёх дней следующим образом:

1. Группа – контрольная – в/в 0,1 мл вода для инъекции;
2. Группа – опытная – в/в 500 мг/кг (0,1мл/20г) препарата «Л-КАРНИТИН», S.C.Rompharm Company S.R.L, Румыния.

На третий день через час после введения препаратов животных по одному без резких движений погружали в воду емкости, секундомер включали при первых плавательных движениях животного.

Исходным показателем работоспособности животных явилось максимальное время плавания с грузом, масса которого равна 10% от массы тела животного при температуре воды в емкости от +29°C до +30°C.

Оцениваемым показателем явилось время плавания до отказа, регистрируемое в ходе контрольных тестирований в динамике наблюдения после введения препаратов.

Полученные данные статистически обрабатываются с помощью программы STATISTICA [6].

**2.2.Полученные результаты:** результаты, полученные при изучении физической работоспособности действия показали, что препарат повышает физическую работоспособность мышей в дозе 500 мг/кг на 49 %, т.е. мыши,

получившие препарат «Л-КАРНИТИН», S.C.Rompharm Company S.R.L, Румыния, Полученные данные представлены в таблице № 2.

Таблица №2

**Количественная характеристика «Л-КАРНИТИН», S.C.Rompharm Company S.R.L, Румыния при нагрузках смешанной (анаэробно - аэробной) мощности.**

Вес, г	Доза, мг/кг	объём раствора,	Плавание, мин.	% эффекта
<b>Контрольная группа, вода для инъекции</b>				
22			85	
23			87	
21			78	
20	-	0,1 мл/20г	75	-
22			86	
21			90	
21,5 ±1,05			83,5 ± 5,7	
<b>«Л-КАРНИТИН», S.C.Rompharm Company S.R.L, Румыния</b>				
21			135	
23			132	
20			124	
21	500	0,1 мл/20г	120	49
22			114	
21			125	
21,3 ±1,03			125 ± 7,7	
			P<0,05	

**4. Литература:**



- 1.Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., 1963,- С.81-90.
- 2.Бурбелло А.Т., Шабров А.В. Современные лекарственные средства. Москва,2007. – 800с.
- 3.Гуськова Т.А. Токсикология лекарственных средств. Москва, 2008. – С.27-30.
- 4.Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических веществ. /В Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под общей редакцией члена-корреспондента РАМН, профессора Р. У. ХАБРИЕВА. Издание второе, переработанное и дополненное/. М.: - 2005. - М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005.— С. 41-54
- 5.Методические рекомендации по изучению активности лекарственных средств, повышающих физическую работоспособность. / Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под редакцией д.м.н. Миронов А.Н. Москва - 2012.— С. 792.
- 6.Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов. /В Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ Под общей редакцией члена-корреспондента РАМН, профессора Р. У. ХАБРИЕВА. Издание второе, переработанное и дополненное/. М.: - 2005. - М: ОАО «Издательство «Медицина», 2005.— С. 763-774.
- 7.Стефанов А.В. Доклинические исследования лекарственных средств., Киев 2002. – с. 91.

