

УДК 619:615.281-026.86

Научная статья



Открытый доступ

DOI: 10.32634/0869-8155-2026-409-08-35-42

А.П. Хороводов^{1, 2} ✉О.С. Ларионова²А.П. Семакова¹Л.М. Кашковская¹М.И. Сафарова¹¹ООО «НИТА-ФАРМ», Саратов, Россия²Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова, Саратов, Россия

✉ horovodov@nita-farm.ru

Поступила в редакцию: 25.02.2026

Одобрена после рецензирования: 16.07.2026

Принята к публикации: 30.07.2026

© Хороводов А.П., Ларионова О.С., Семакова А.П., Кашковская Л.М., Сафарова М.И.

Scientific article



Open access

DOI: 10.32634/0869-8155-2026-409-08-35-42

Aleksandr P. Khorovodov^{1, 2} ✉Olga S. Larionova²Anna P. Semakova¹Ludmila M. Kashkovskaya¹Maria I. Safarova¹¹ NITA-FARM LLC, Saratov, Russia.² Vavilov University, Saratov, Россия

✉ horovodov@nita-farm.ru

Received by the editorial office: 25.02.2026

Accepted in revised: 16.07.2026

Accepted for publication: 30.07.2026

© Khorovodov A.P., Larionova O.S., Semakova A.P., Kashkovskaya L.M., Safarova M.I.

Оценка субхронической токсичности лекарственного препарата Азитронит® ТАБ.

РЕЗЮМЕ

Исследование направлено на оценку субхронической токсичности препарата Азитронит® ТАБ при длительном пероральном введении лабораторным крысам. Препарат вводили животным на протяжении 42 дней в дозах 44, 132 и 220 мг/кг один раз в сутки. Изучение отсроченных эффектов и обратимости токсических эффектов проводили через 10 дней после отмены препарата. Измененные показатели на протяжении всего периода наблюдений оставались в пределах физиологической нормы. Через 10 суток после отмены в группе с максимальной дозой сохранялись статистически значимые различия по содержанию щелочной фосфатазы, общего билирубина и аланинаминотрансферазы в сравнении с контролем; уровень аспартатаминотрансферазы не отличался от контрольных значений. На фоне тенденции к нормализации биохимических показателей указанные изменения можно трактовать как обратимые даже при длительном применении препарата в повышенных дозах. Таким образом, длительное применение Азитронит® ТАБ не приводит к выраженным метаболическим нарушениям, что подтверждает хорошую переносимость препарата.

Ключевые слова: азитромицин, Азитронит® ТАБ, субхроническая токсичность, крысы, макролиды, лабораторные животные, внутрижелудочное введение, гематология, биохимия, кровь

Для цитирования: Хороводов А.П., Ларионова О.С., Семакова А.П., Кашковская Л.М., Сафарова М.И. Оценка субхронической токсичности лекарственного препарата Азитронит® ТАБ. *Аграрная наука*. 2026; 409 (08): 35–42. <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2026-409-08-35-42>

Evaluation of subchronic toxicity of the drug Azitronit® TAB

ABSTRACT

The study aimed to evaluate the subchronic toxicity of Azitronit® TAB following long-term oral administration to laboratory rats. The drug was administered once daily for 42 days at doses of 44, 132, and 220 mg/kg. Delayed effects and the reversibility of toxic effects were assessed 10 days after drug withdrawal. All altered parameters remained within the physiological normal range throughout the observation period. At 10 days after discontinuation, statistically significant differences in alkaline phosphatase, total bilirubin, and alanine aminotransferase persisted in the maximum-dose group compared with the control; aspartate aminotransferase did not differ from control values. Given the trend toward normalization of biochemical parameters, these changes can be considered reversible even after prolonged administration at elevated doses. Thus, long-term use of Azitronit® TAB does not lead to pronounced metabolic disturbances, which confirms the good tolerability of the drug.

Key words: azithromycin, Azitronit® TAB, subchronic toxicity, rats

For citation: Khorovodov A.P., Larionova O.S., Semakova A.P., Kashkovskaya L.M., Safarova M.I. Evaluation of subchronic toxicity of the drug Azitronit® TAB. *Agrarian science*. 2026; 409 (08): 35–42 (in Russian).

<https://doi.org/10.32634/0869-8155-2026-409-08-35-42>

Введение/Introduction

Респираторные заболевания занимают важное место в структуре общей инфекционной патологии кошек и собак, обуславливая значительное количество обращений за ветеринарной помощью [1, 2]. Так, по результатам исследования 573 кошек в восьми приютах Калифорнии в 2001 и 2002 гг., распространенность *Bordetella bronchiseptica*, *Chlamydophila felis* и *Mycoplasma* составила от 2 до 14 % [3].

Этиологическая структура заболеваний дыхательных путей является многофакторной. Основную роль играют вирусные агенты, такие как вирус герпеса кошек (FHV-1) и калицивирус кошек (FCV) [4]. Однако бактериальные патогены, включая *Mycoplasma spp.*, *Pasteurella multocida* и *Bordetella bronchiseptica*, часто выступают в качестве вторичных инфекционных агентов [5,6]. Бактериальная коинфекция усиливает клинические проявления заболевания и увеличивает длительность течения [5]. Аналогичные тенденции наблюдаются и у собак, где респираторные инфекции входят в число ведущих причин обращения в ветеринарные клиники.

Клинический синдром, связанный с комплексом инфекционных респираторных заболеваний собак, обычно характеризуется внезапным появлением кашля, сопровождающегося чиханием или нет. В зависимости от возбудителя инфекции могут наблюдаться выделения из носа и глаз [7]. Лихорадка встречается редко, но может присутствовать.

Среди вирусов, которые могут быть причиной заболевания, — аденовирус собак 2-го типа, вирус чумы плотоядных, респираторный коронавирус собак, вирусы собачьего гриппа, герпесвирус собак, пневмовирус собак и вирус парагриппа собак [7–9].

К бактериям, которые считаются основными патогенами этого комплекса, относятся *B. bronchiseptica*, *S. Equi* подвида *zooepidemicus* и *Mycoplasma spp.* [8–10]. Бактериальные инфекции верхних дыхательных путей, в том числе вторичные инфекции, вызванные вирусными заболеваниями, зачастую требуют назначения антибиотикотерапии. Однако, существует ряд ограничений применения антибиотиков в ветеринарной медицине, наиболее значимой из которых является антибиотикорезистентность. Проблема антибиотикорезистентности среди бактериальных патогенов приобретает все большее значение [11]. Широкое и эмпирическое применение антибиотиков способствует селекции устойчивых штаммов [11, 12].

Дополнительную угрозу представляет возможность передачи резистентных бактерий человеку [13]. В условиях роста резистентности

возникает необходимость поиска новых антибиотиков, либо модификации уже имеющихся. Традиционные препараты, такие как β -лактамы и тетрациклины, демонстрируют снижение эффективности, а применение фторхинолонов ограничено рисками побочных эффектов [14]. В этой связи макролиды представляют особый интерес благодаря их способности проникать внутрь клеток и накапливаться в тканях дыхательных путей [15]. Азитромицин является одним из наиболее перспективных макролидов, обладающим длительным периодом полувыведения и высоким объемом распределения [15]. Он эффективен против широкого спектра респираторных патогенов, включая *Mycoplasma spp.* и *Bordetella bronchiseptica* [15]. Получение новой диспергируемой формы позволяет снизить болезненность, которая наблюдается при введении инъекционных форм, при этом не снижая его эффективности [16, 17].

Клиническая эффективность и безопасность — ключевые аспекты любого лекарственного средства. Однако создание оригинальных лекарств может увеличивать риск развития нежелательных побочных реакций. В этой связи неотъемлемой частью разработки новых ветеринарных препаратов является доклиническая оценка их безопасности. Введение препарата лабораторным животным в течение длительного периода позволяет выявить токсические эффекты, обратимость вызываемых повреждений и определить органы-мишени в организме [18].

Целью настоящего исследования являлась оценка субхронической токсичности Азитронит® ТАБ на лабораторных крысах для подтверждения его безопасности при длительном применении в дозах, многократно превышающих терапевтическую.

Материал и методы исследования / Material and methods

Исследования были проведены на базе вивария ООО «НИТА-ФАРМ» в период с октября по декабрь 2025 года.

Для оценки субхронической токсичности препарата Азитронит® ТАБ (ООО «НИТА-ФАРМ», Россия) его вводили крысам перорально на протяжении 42 дней с последующим наблюдением через 10 дней после отмены. Эксперимент проводился на самках крыс линии Wistar возрастом 12 недель, массой 200–220 г.

Во время эксперимента все животные находились в стандартных условиях, получали стандартный комбинированный корм и питьевую воду *ad libitum*.

Все экспериментальные исследования проводились в соответствии с Российским Законодательством¹ и правилами, принятыми Европейской

¹ Приказ Минсельхоза России от 14.03.2025 № 153 «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»

конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей²⁻⁴.

Животные были разделены на 4 группы по 10 крыс: первая группа получала препарат в терапевтической дозе 44 мг/кг, вторая в 3-кратной терапевтической дозе — 132 мг/кг, третья — в 5-ти кратной терапевтической дозе 220 мг/кг, а четвертая группа служила контролем. Животных распределяли по группам рандомизированно.

Перед введением проводили пробоподготовку препарата — готовили суспензию на 2%-ом растворе крахмала из расчета: 2 мг азитромицина в 0,1 мл суспензии.

Таким образом, объем введения суспензии в каждой группе составил:

- для 1-ой группы — 0,1 мл / 200 г м.т. крысы (что соответствует 44 мг/кг по препарату, 10 мг/кг по действующему веществу азитромицину);
- для 2-ой группы — 0,3 мл / 200 г м.т. крысы (что соответствует 132 мг/кг по препарату, 30 мг/кг по действующему веществу азитромицину);
- для 3-ей группы — 0,5 мл / 200 г м.т. крысы (что соответствует 220 мг/кг по препарату, 50 мг/кг по действующему веществу азитромицину).

Контрольной группе животных вводили 2%-й раствор крахмала в объеме, аналогичном вводимому объему препарата в опытных группах — 0,5 мл на 200 г м.т.ж.

Препарат вводили внутривенно ежедневно в течение 42 суток. Плановая эвтаназия животных была проведена при помощи декапитации с соблюдением этических норм и минимизацией страданий животных (протокол заседания биоэтической комиссии Саратовского государственного университета генетики, биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова №1 от 22.10.2025). Патологоанатомическое вскрытие проводили в два этапа: через 1 (n = 5) и 10 (n = 5) суток после завершения введения препарата с макроскопической оценкой следующих органов и тканей: кожа с подкожной клетчаткой, печень, легкие, почки, сердце, селезенка, желудок, тонкий и толстый кишечник. Животных взвешивали на лабораторных весах A&D GP-12K (Япония), массу органов измеряли на электронных лабораторных весах AND GX-1000 (Япония). СИ поверены.

Относительная масса органа (*S*) рассчитывалась как отношение массы органа (*m*) к массе тела животного (*M*), умноженное на 100%:

В исследовании оценивали гематологические (эритроциты, тромбоциты, лейкоциты, моноциты, нейтрофилы, лимфоциты, гемоглобин, гематокрит) и биохимические (уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы

(АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), мочевины, креатинина, общего билирубина, общего белка и глюкозы) показатели крови. Отбор крови производили после декапитации также в два этапа. Общий анализ крови и анализ биохимических показателей проводили на базе лаборатории вивария ООО «НИТА-ФАРМ». Исследование морфологического состава периферической крови проводили на гематологическом автоматическом анализаторе Abacus Vet 5 (Венгрия). Биохимические исследования показателей крови проводили на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Clima-15 (Испания) с набором биохимических реагентов для ветеринарии «ДиаВетТест» («Диакон-ДС», Россия).

Оценку субхронической токсичности препарата проводили на основе интегрального анализа данных по выживаемости, массе тела, характеру и продолжительности симптомов интоксикации (активность, реакция на раздражители, состояние шерстного покрова, поза, дыхание, слюнотечение, тремор, судороги, диарея, потребление корма/воды) гематологическим и биохимическим параметрам, массовым коэффициентам внутренних органов и выявленным патоморфологическим изменениям^{5, 6}. Полученные экспериментальные данные были подвергнуты статистической обработке с помощью программного обеспечения Microsoft Excel (США) для персонального компьютера. Статистическую значимость различий оценивали для каждой опытной группы относительно контрольной группы на соответствующем сроке наблюдения. Межгрупповые сравнения между опытными группами не проводили. Нормальность распределения оценивали критерием Шапиро-Уилка. Для всех данных были подсчитаны средние значения и ширина доверительного интервала ($p = 0,05$). Равенство средних значений выборок вычисляли по критерию Стьюдента. F-критерий Фишера применяли для оценки дисперсий.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Во время эксперимента общее состояние крыс оставалось стабильным, отклонений в поведении, признаков интоксикации или случаев гибели животных не наблюдалось.

Масса тела животных в контрольной и опытных группах на начальном этапе была однородной (рисунк 1), что подтверждает нормальное распределение животных по группам. В ходе исследования снижение массы тела животных не наблюдалось ни в одной из групп.

Некропсия, проведенная через 1 и 10 дней после последнего введения препарата, не выявила

² European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123). Strasbourg, 1986.

³ Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях.

⁴ Guide for the care and use of laboratory animals. National Academy press. — Washington D.C. 1996.

⁵ Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. / А.Н. Миронов // М.: Гриф и К, 2012. — 944 с.

⁶ Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р.У. Хабриев. — М.: Медицина, 2005. — 832 с.

патологических изменений во внутренних органах. Показано, что статистически достоверных различий между массовыми коэффициентами (МК) органов крыс из контрольной и опытных групп не наблюдалось (Таблица 1).

На 43-и сутки масса тела крыс во всех группах находилась в диапазоне 293–325 г, при этом наименьшая средняя масса отмечена в группе №1 (293 ± 45 г), наибольшая — в группе №3 (325 ± 22 г), различия статистически недостоверны. Абсолютная масса печени была несколько ниже в группе №1 ($9,8 \pm 1,8$ г) и повышалась с дозой, достигая $11,1 \pm 0,6$ г в группе №3, что сопоставимо с контролем ($11,3 \pm 0,5$ г). Массовый коэффициент печени во всех опытных группах составил 3,3–3,4% против 3,6% в контроле, что может указывать на тенденцию к относительному уменьшению печени при введении препарата. Масса почек, сердца и селезенки, а также их МК не имели выраженных дозозависимых изменений и были близки к контрольным значениям.

На 52-е сутки (через 10 дней после отмены) масса тела животных стабилизировалась: 315–332 г, различия между группами минимальны. Абсолютная масса печени в группах №1, №3 и контроле практически одинакова ($10,9$ – $11,1$ г), несколько выше в группе №2 ($11,6 \pm 0,8$ г). Массовый коэффициент печени варьировал от 3,3% до 3,6% без явной зависимости от дозы. Масса почек несколько увеличилась по сравнению с 43-ми сутками во всех группах (до 2,3–2,5 г), что, вероятно, связано с ростом животных, но МК почек сохранился на уровне 0,7–0,8%. Показатели сердца и селезенки оставались стабильными и не отличались от контроля.

Анализ данных таблицы не выявляет токсического воздействия препарата в исследованных дозах на массу тела и массовые коэффициенты внутренних органов крыс как непосредственно после окончания введения, так и в период отставленного наблюдения. Небольшие межгрупповые колебания находятся в пределах естественной биологической вариативности и не превышают контрольные значения. Отсутствие дозозависимого увеличения масс печени и почек (органов-мишеней при субхронической интоксикации) свидетельствует о хорошей переносимости препарата в данных условиях.

В морфологических показателях крови экспериментальных групп статистически значимых различий с контролем во все сроки не обнаружено. По совокупности результатов морфологических показателей крови, негативное влияние препарата на систему кроветворения не обнаружено (Таблица 2).

Рис. 1. Средние значения массы тела самок крыс групп № 1–4 в период проведения исследования по оценке субхронической токсичности препарата Азитронит® TAB

Fig. 1. Average body weight of female rats in groups No. 1–4 during the study period to assess the subchronic toxicity of the drug Azitronit® TAB.

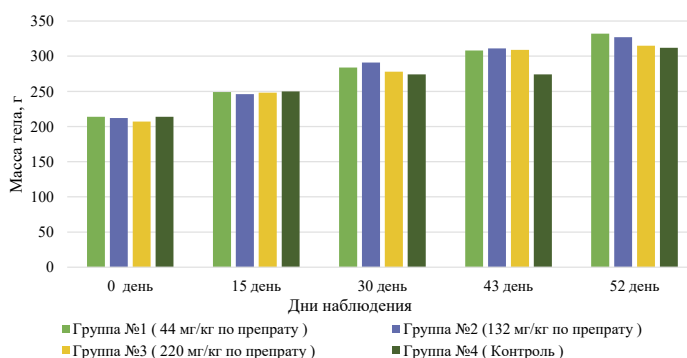


Таблица 1. Массовые коэффициенты внутренних органов крыс при оценке субхронической токсичности препарата, n = 5

Table 1. Organ weight coefficients of internal organs of rats during the evaluation of subchronic toxicity of the drug, n = 5

Параметр	№ группы/ Доза по препарату			
	№1 (44 мг/кг)	№2 (132 мг/кг)	№3 (220 мг/кг)	№4 (контроль)
43 сутки				
Масса животного, г	293 ± 45	306 ± 26	325 ± 22	311 ± 9
Масса печени, г	9,8 ± 1,8	10,4 ± 1,3	11,1 ± 0,6	11,3 ± 0,5
МК печени, %	3,3 ± 0,3	3,4 ± 0,2	3,4 ± 0,2	3,6 ± 0,2
Масса почки, г	2,0 ± 0,3	2,1 ± 0,2	2,3 ± 0,2	2,1 ± 0,1
МК почки, %	0,7 ± 0,0	0,7 ± 0,0	0,7 ± 0,0	0,7 ± 0,0
Масса сердца, г	1,0 ± 0,1	1,2 ± 0,4	1,1 ± 0,1	1,0 ± 0,1
МК сердца, %	0,3 ± 0,0	0,4 ± 0,1	0,3 ± 0,0	0,3 ± 0,0
Масса селезенки, г	0,7 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,8 ± 0,0	0,8 ± 0,1
МК селезенки, %	0,2 ± 0,0	0,2 ± 0,0	0,2 ± 0,0	0,3 ± 0,0
52 сутки				
Масса животного, г	332 ± 28	327 ± 15	315 ± 5	327 ± 21
Масса печени, г	10,9 ± 0,6	11,6 ± 0,8	11,0 ± 0,6	11,1 ± 0,8
МК печени, %	3,3 ± 0,3	3,6 ± 0,4	3,5 ± 0,2	3,4 ± 0,3
Масса почки, г	2,5 ± 0,3	2,5 ± 0,2	2,5 ± 0,2	2,3 ± 0,2
МК почки, %	0,7 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,7 ± 0,1
Масса сердца, г	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,2	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,0
МК сердца, %	0,3 ± 0,0	0,3 ± 0,0	0,3 ± 0,0	0,3 ± 0,0
Масса селезенки, г	0,7 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,0	0,8 ± 0,1
МК селезенки, %	0,2 ± 0,0	0,3 ± 0,1	0,2 ± 0,0	0,2 ± 0,0

Биохимический анализ крови (Таблица 3), проведенный через сутки после завершения введения препарата, показал статистически значимое повышение уровня печеночных маркеров — ЩФ (во всех экспериментальных группах), АСТ (повышение в группе № 3) относительно контроля.

Также во всех экспериментальных группах отмечено повышение уровня общего билирубина по сравнению с контролем. Важно отметить статистически значимое повышение среднего уровня глюкозы (относительно контроля) в крови крыс из группы № 3, получавшей препарат в 5-кратной терапевтической дозе — 220 мг/кг по препарату.

Помимо этого, во всех экспериментальных группах отмечается статистически значимое снижение среднего уровня АЛТ и мочевины. В группе № 2, получавшей препарат в 3-х кратной терапевтической дозе 132 мг/кг по препарату, также отмечается

Таблица 2. Результаты клинического анализа крови крыс при оценке субхронической токсичности препарата Азитронит® ТАБ
Table 2. Results of clinical blood analysis of rats during the evaluation of subchronic toxicity of the drug Azitronit® TAB

Параметр	№ группы/ Доза по препарату				Видовая норма ⁷
	№1 (44 мг/кг)	№2 (132 мг/кг)	№3 (220 мг/кг)	№4 (контроль)	
43 сутки					
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	9,48 ± 4,42	8,41 ± 1,71	9,46 ± 2,96	10,72 ± 2,89	2,1–19,5
Лимфоциты, %	66,44 ± 6,11	71,14 ± 5,53	69,22 ± 10,12	71,7 ± 2,98	55,0–97,0
Моноциты, %	4,12 ± 0,67	3,6 ± 0,99	3,22 ± 1,25	3,8 ± 1,63	0,0–5,0
Нейтрофилы, %	29,04 ± 6,28	25,26 ± 4,77	27,18 ± 9,13	24,5 ± 3,93	15,0–34,3
Эритроциты, 10 ¹² /л	9,05 ± 1,03	9,29 ± 1,31	7,94 ± 1,20	8,48 ± 0,81	5,3–10,0
Гемоглобин, г/л	143,2 ± 10,57	140,0 ± 12,81	140,8 ± 10,6x6	141,2 ± 11,43	140,0–180,0
Гематокрит, %	50,93 ± 2,55	48,5 ± 1,96	48,65 ± 6,07	49,33 ± 5,55	35,0–52,0
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	735,2 ± 97,2	633,6 ± 78,5	789,0 ± 133,9	633,6 ± 41,5	500,0–1370,0
52 сутки					
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	10,13 ± 3,63	10,15 ± 3,36	8,33 ± 1,75	8,48 ± 3,26	2,1–19,5
Лимфоциты, %	76,88 ± 2,60	69,32 ± 6,67	75,98 ± 3,88	71,76 ± 3,38	55,0–97,0
Моноциты, %	3,52 ± 0,83	2,84 ± 0,88	3,38 ± 1,72	2,86 ± 1,34	0,0–5,0
Нейтрофилы, %	19,62 ± 2,71	27,86 ± 7,26	20,64 ± 4,51	25,38 ± 3,71	15,0–34,3
Эритроциты, 10 ¹² /л	8,92 ± 0,85	9,41 ± 1,12	9,77 ± 0,98	8,80 ± 0,24	5,3–10,0
Гемоглобин, г/л	148,8 ± 17,46	143,20 ± 12,17	143,4 ± 6,11	145,4 ± 1,67	140,0–180,0
Гематокрит, %	51,07 ± 2,30	51,22 ± 1,47	51,69 ± 2,60	49,28 ± 2,26	35,0–52,0
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	660,6 ± 83,7	667,0 ± 76,2	754,0 ± 159,8	718,6 ± 108,6	500,0–1370,0

Примечание: М ± SD (среднее значение ± стандартное отклонение)

Таблица 3. Результаты биохимического исследования крови крыс (1 сутки после окончания терапии Азитронит® ТАБ).
Table 3. Results of a biochemical blood test of rats (1-st day after the end of therapy with Azitronit® TAB).

Параметр	№ группы / доза по препарату				Видовая норма ⁷
	№1 (44 мг/кг)	№2 (132 мг/кг)	№3 (220 мг/кг)	№4 (контроль)	
АСТ, Ед/л	151,4 ± 14,2	171,1 ± 22,9	184,2 ± 11,2*	154,6 ± 19,5	72,0–196,0
АЛТ, Ед/л	111,6 ± 3,5*#	116,2 ± 2,5#	113,1 ± 2,9*#	120,5 ± 8,0	110,0–140,0
ЩФ, Ед/л	293,8 ± 31,9*#	261,4 ± 38,1*#	297,9 ± 41,8*#	196,8 ± 29,9	187,0–344,0
Билирубин общий, мкмоль/л	1,49 ± 0,08*#	1,49 ± 0,01*#	1,53 ± 0,05*#	1,26 ± 0,05	0,0–1,67
Креатинин, мкмоль/л	75,7 ± 7,4	73,1 ± 1,8*#	76,5 ± 10,7	85,2 ± 10,2	68,0–104,0
Мочевина, мкмоль/л	8,4 ± 0,5*#	8,6 ± 0,3*#	8,6 ± 0,5*	9,2 ± 0,5	8,0–14,0
Общий белок, г/л	96,6 ± 2,5	100,7 ± 3,5	97,5 ± 2,6	98,9 ± 2,8	98,0–108,0
Глюкоза, ммоль/л	6,9 ± 0,8	6,4 ± 0,7	7,7 ± 0,7*	6,6 ± 0,7	3,1–7,9

Примечание: p ≤ 0,05 (* – различия достоверны относительно контроля по t-критерию Стьюдента, # – различия достоверны относительно контроля по f-критерию Фишера)

Таблица 4. Результаты биохимического исследования крови крыс (10 суток после окончания терапии Азитронит® ТАБ)
Table 4. Results of a biochemical blood test of rats (10 days after the end of therapy with Azitronit® TAB).

Параметр	№ группы / доза				Видовая норма ⁷
	№1 (44 мг/кг)	№2 (132 мг/кг)	№3 (220 мг/кг)	№4 (контроль)	
АСТ, Ед/л	143,9 ± 23,3	158,2 ± 30,0	150,2 ± 12,9	156,9 ± 11,2	72,0–196,0
АЛТ, Ед/л	116,4 ± 4,4	114,5 ± 6,9	110,5 ± 5,6*#	116,9 ± 2,9	110,0–140,0
ЩФ, Ед/л	206,8 ± 19,8	228,1 ± 17,1*#	228,1 ± 17,1*#	201,5 ± 24,5	187,0–344,0
Билирубин общий, мкмоль/л	1,33 ± 0,04	1,44 ± 0,03*#	1,48 ± 0,05*#	1,23 ± 0,04	0,0–1,67
Креатинин, мкмоль/л	72,8 ± 3,7	73,2 ± 2,2	76,5 ± 5,1	78,8 ± 10,2	68,0–104,0
Мочевина, мкмоль/л	8,7 ± 0,5	9,6 ± 1,0*#	9,2 ± 0,6	8,7 ± 0,4	8,0–14,0
Общий белок, г/л	99,9 ± 3,2	101,1 ± 4,0	101,14 ± 6,16	98,8 ± 4,1	98,0–108,0
Глюкоза, ммоль/л	7,2 ± 1,3	6,6 ± 0,9	6,0 ± 0,6	6,9 ± 0,3	3,0–7,9

Примечание: p ≤ 0,05 (* – различия достоверны относительно контроля по t-критерию Стьюдента, # – различия достоверны относительно контроля по f-критерию Фишера)

снижение уровня креатинина.

Несмотря на обнаруженные различия в биохимических показателях крови животных экспериментальных групп, оцениваемые значения оставались в пределах физиологической нормы.

Через 10 дней после отмены препарата (Таблица 4) у животных, получавших Азитронит® ТАБ в 5-ти кратной терапевтической дозе, отмечается снижение уровня АЛТ по сравнению с контролем. Тенденция к снижению также отмечена в группах, получавших препарат в терапевтической и 3-х кратной терапевтической дозах, однако различия статистически не достоверны. Уровень АСТ во всех экспериментальных группах значительно снизился, при этом не отличается от контроля и соответствует норме.

В группах № 2 и № 3, получавших препарат в повышенных дозах — 132 и 220 мг/кг по препарату соответственно, сохраняется повышенный уровень билирубина, что косвенно свидетельствует о сохранении сниженной экскреции пигмента из печени в желчь. Кроме того, в группе № 2, получавшей препарат в 3-х кратной терапевтической дозе 132 мг/кг по препарату, отмечается повышение уровня мочевины относительно контроля, что является показателем повышенной нагрузки на мочевыделительную систему, связанной с увеличением процессов выведения антибиотика из организма экспериментальных крыс. В группе № 3, получавший препарат в дозе 220 мг/кг, также отмечается повышение уровня мочевины относительно контроля, однако разница статистически недостоверна. Также в группе № 3 отмечается повышенный, по сравнению с контролем, уровень ЩФ,

⁷ Derelanko M.J., Hollinger M.A. Handbook of toxicology. CRC press; 2001.

однако в численном выражении произошло снижение уровня ЩФ относительно значений, полученных на первый день после отмены введения препарата, что свидетельствует нормализации работы печени. Все вышеперечисленные показатели не покидали границ физиологической нормы. Важно отметить, что биохимические показатели в группе № 1 соответствовали значениям, полученным в контрольной группе, что говорит об обратимости побочных эффектов, вызванных длительным применением препарата, и высокой безопасности лекарственного препарата Азитронит® ТАБ.

Проведенное исследование показало, что 42-дневное пероральное введение препарата Азитронит® ТАБ самкам крыс в терапевтической и повышенных дозах не вызывало гибели животных, клинически значимых изменений массы тела, гематологических показателей и макроскопических изменений внутренних органов. Некропсия не выявила видимых патологических изменений. Массовые коэффициенты печени, почек, сердца и селезенки оставались сопоставимыми с контролем. Полученные данные позволяют исключить прямое органотоксическое действие препарата в испытанном диапазоне доз.

Биохимический анализ крови, выполненный через сутки после последнего введения, выявил статистически значимое повышение активности ЩФ и общего билирубина во всех экспериментальных группах относительно контроля, а также повышение АСТ в группе, получавшей 5-ти кратную терапевтическую дозу (220 мг/кг по препарату), по сравнению с контрольной группой. Повышение уровня глюкозы, также зафиксированное в группе №3, может отражать транзиторную стресс-реакцию на метаболическую нагрузку. Характер и полная обратимость отмеченных выше изменений (нормализация показателей в группе терапевтической дозы к 10-м суткам после последнего введения препарата, снижение выраженности отклонений в группах с повышенными дозами) указывают на их функциональную природу — вероятное гепатоцеллюлярное повреждение отсутствует, а регистрируемые изменения соответствуют возможному транзиторному холестатическому эффекту, типичному для макролидных антибиотиков, включая азитромицин⁸. Снижение активности АЛТ (относительно контроля), установленное через 10 суток после отмены препарата, не сопровождалось повышением АСТ по сравнению с контролем (за исключением группы, получавшей препарат в 5-ти кратной терапевтической дозе) и коррелировало с отсутствием изменений массового коэффициента печени, что позволяет расценивать его как адаптивную метаболическую реакцию гепатоцитов.

Полученные результаты по спектру и обратимости биохимических отклонений согласуются с данными исследований препаратов на основе азитромицина. В некоторых исследованиях использовали инъекционные формы азитромицина. Так, в диссертационной работе Н.И. Тягнибединой (2013) при оценке субхронической токсичности 10% инъекционного раствора азитромицина на белых крысах также зафиксированы транзиторные отклонения биохимических маркеров, не сопровождавшиеся патоморфологическими изменениями печени и почек [19].

Следует отметить, что в настоящем исследовании даже в группе, получавшей пятикратную терапевтическую дозу, биохимические отклонения через 10 дней после отмены либо отсутствовали, либо были минимальными и оставались в границах видовой физиологической нормы.

В исследовании Fotouh и соавт. (2024) при изучении азитромицина на бройлерах птице в течение 7 дней перорально вводили водный раствор азитромицина с помощью зонда. Уровень доз антибиотика составлял от 50 до 200 мг/кг. В ходе исследования было установлено статистически значимое повышение АЛТ и АСТ, сохранявшееся в течение 7 дней, а также гистологически подтвержденные повреждения печени и почек [20]. Отсутствие аналогичных эффектов в данном исследовании может объясняться как видовыми различиями, так и особенностями лекарственной формы — диспергируемые таблетки Азитронит® ТАБ обеспечивают равномерное высвобождение действующего вещества без пиковых концентрационных нагрузок.

Безопасность применения препарата в терапевтической дозе и отсутствие тяжелых побочных эффектов также подтверждено в клинических исследованиях на морских свинках и шиншиллах. Так, в статье Mitchell и соавт. (2026) отмечена высокая эффективность терапии бактериальных инфекций разной этиологии у морских свинок ($n = 101$) и шиншилл ($n = 30$). Животные хорошо переносили курс азитромицина, а нежелательные реакции (преимущественно желудочно-кишечные) были легкими и обратимыми [21].

По совокупности результатов биохимических исследований крови можно предположить обратимую повышенную нагрузку на печень из-за высоких доз препарата, что характерно для многих антибиотиков (в том числе макролидов), особенно на фоне увеличения длительности курса применения.

Выводы/Conclusion

42-х дневное внутрижелудочное введение препарата самкам крыс в диапазоне доз от терапевтической до 5-ти кратной не сопровождалось гибелью животных, клинически значимыми

⁸ Azithromycin. Bethesda LiverTox. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012.

изменениями поведения и макроскопически видимыми повреждениями внутренних органов. На протяжении всего периода наблюдения масса тела и массовые коэффициенты печени, почек, сердца и селезенки не имели статистически значимых отличий от контроля, гематологические показатели оставались в пределах видовой нормы.

Непосредственно после окончания курса введения во всех опытных группах выявлено достоверное повышение активности ЩФ и концентрации общего билирубина, а в группе, получавшей препарат в 5-ти кратной терапевтической дозе,

дополнительно зафиксировано повышение активности АСТ и уровня глюкозы. При этом все отклонения биохимических маркеров не выходили за пределы физиологической нормы для лабораторных крыс и не сопровождалось изменением относительной массы печени. Данные изменения связаны с увеличением метаболической нагрузки на гепатобилиарную систему.

Совокупность полученных данных исключает прямое токсическое действие препарата в испытанных дозах и подтверждает его безопасность при длительном применении в терапевтическом режиме.

Все авторы несут ответственность за работу и представленные данные. Все авторы внесли равный вклад в работу. Авторы в равной степени принимали участие в написании рукописи и несут равную ответственность за плагиат. Авторы объявили об отсутствии конфликта интересов.

All authors bear responsibility for the work and presented data. All authors made an equal contribution to the work. The authors were equally involved in writing the manuscript and bear the equal responsibility for plagiarism. The authors declare no conflict of interest.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Kennedy U., Paterson M.B.A., Magalhaes R.S., Callaghan T., Clark N. A Scoping Review of the Evidence on Prevalence of Feline Upper Respiratory Tract Infections and Associated Risk Factors. *Veterinary Sciences*. 2024; 11(6): 232. <https://doi.org/10.3390/vetsci11060232>
- Dimopoulou M. *et al.* The epidemiology of upper respiratory tract disorders in a population of insured Swedish dogs (2011–2014), and its association to brachycephaly. *Scientific Reports*. 2023; 13: 8765. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-35466-0>
- Bannasch M.J., Foley J.E. Epidemiologic evaluation of multiple respiratory pathogens in cats in animal shelters. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2005; 7(2): 109–119. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2004.07.004>
- Thiry E. *et al.* Feline Herpesvirus Infection: ABCD Guidelines on Prevention and Management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2009; 11(7): 547–555. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2009.05.003>
- Maboni G., Seguel M., Lorton A., Berghaus R., Sanchez S. Canine infectious respiratory disease: New insights into the etiology and epidemiology of associated pathogens. *PLoS One*. 2019; 14(4): e0215817. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215817>
- Yondo A., Kalantari A.A., Fernandez-Marrero I., McKinney A., Naikare H.K., Velayudhan B.T. Predominance of Canine Parainfluenza Virus and *Mycoplasma* in Canine Infectious Respiratory Disease Complex in Dogs. *Pathogens*. 2023; 12(11): 1356. <https://doi.org/10.3390/pathogens12111356>
- Lappin M.R. *et al.* Antimicrobial use Guidelines for Treatment of Respiratory Tract Disease in Dogs and Cats: Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2017; 31(2): 279–294. <https://doi.org/10.1111/jvim.14627>
- Mochizuki M., Yachi A., Ohshima T., Ohuchi A., Ishida T. Etiologic Study of Upper Respiratory Infections of Household Dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*. 2008; 70(6): 563–569. <https://doi.org/10.1292/jvms.70.563>
- Priestnall S.L., Mitchell J.A., Walker C.A., Erles K., Brownlie J. New and emerging pathogens in canine infectious respiratory disease. *Veterinary Pathology*. 2014; 51(2): 492–504. <https://doi.org/10.1177/0300985813511130>
- Priestnall S., Erles K. *Streptococcus zooepidemicus*: An emerging canine pathogen. *The Veterinary Journal*. 2011; 188(2): 142–148. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.04.028>
- De Briyne N., Atkinson J., Borriello S.P., Pokludová L. Antibiotics used most commonly to treat animals in Europe. *Veterinary Record*. 2014; 175(13): 325. <https://doi.org/10.1136/vr.102462>
- Фомина Е.С. Распространение антибиотикорезистентных микроорганизмов в окружающей среде. *Вестник науки*. 2025; (2–2): 914–919. EDN ZZPTRK
- Schwarz S., Loeffler A., Kadlec K. Bacterial resistance to antimicrobial agents and its impact on veterinary and human medicine. Torres S.M.F., Roudebush P. (eds.). *Advances in Veterinary Dermatology*. Wiley. 2017; 8: 95–110. <https://doi.org/10.1002/9781119278368.ch5.1>
- Schwarz S., Chaslus-Dancla E. Use of antimicrobials in veterinary medicine and mechanisms of resistance. *Veterinary Research*. 2001; 32(3–4): 201–225. <https://doi.org/10.1051/vetres:2001120>
- Amsden G.W. Advanced-generation macrolides: tissue-directed antibiotics. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2001; 18(S1): 11–15. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(01\)00410-1v](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(01)00410-1v)
- Зыряннов С.К., Байбулатова Е.А. Использование новых лекарственных форм антибиотиков как путь повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии. *Антибиотики и химиотерапия*. 2019; 64(3–4): 81–91. EDN WRTZGU
- Олсуфьева Е.Н., Янковская В.С. Основные тенденции в создании полусинтетических антибиотиков нового поколения. *Успехи химии*. 2020; 89(3): 339–378. <https://doi.org/10.1070/RCR4892>
- Бирюкова Н.П., Русаков С.В., Напалкова В.В. Общие принципы доклинической оценки безопасности фармакологических лекарственных средств для ветеринарного применения. *Ветеринарный врач*. 2018; (1): 3–9. EDN YSZKJU
- Тягнибедина Н.И. Фармако-токсикологические свойства и терапевтическая эффективность инъекционной формы азитромицина. Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук. М. 2013; 155. EDN SUWVWF

REFERENCES

- Kennedy U., Paterson M.B.A., Magalhaes R.S., Callaghan T., Clark N. A Scoping Review of the Evidence on Prevalence of Feline Upper Respiratory Tract Infections and Associated Risk Factors. *Veterinary Sciences*. 2024; 11(6): 232. <https://doi.org/10.3390/vetsci11060232>
- Dimopoulou M. *et al.* The epidemiology of upper respiratory tract disorders in a population of insured Swedish dogs (2011–2014), and its association to brachycephaly. *Scientific Reports*. 2023; 13: 8765. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-35466-0>
- Bannasch M.J., Foley J.E. Epidemiologic evaluation of multiple respiratory pathogens in cats in animal shelters. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2005; 7(2): 109–119. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2004.07.004>
- Thiry E. *et al.* Feline Herpesvirus Infection: ABCD Guidelines on Prevention and Management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2009; 11(7): 547–555. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2009.05.003>
- Maboni G., Seguel M., Lorton A., Berghaus R., Sanchez S. Canine infectious respiratory disease: New insights into the etiology and epidemiology of associated pathogens. *PLoS One*. 2019; 14(4): e0215817. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215817>
- Yondo A., Kalantari A.A., Fernandez-Marrero I., McKinney A., Naikare H.K., Velayudhan B.T. Predominance of Canine Parainfluenza Virus and *Mycoplasma* in Canine Infectious Respiratory Disease Complex in Dogs. *Pathogens*. 2023; 12(11): 1356. <https://doi.org/10.3390/pathogens12111356>
- Lappin M.R. *et al.* Antimicrobial use Guidelines for Treatment of Respiratory Tract Disease in Dogs and Cats: Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2017; 31(2): 279–294. <https://doi.org/10.1111/jvim.14627>
- Mochizuki M., Yachi A., Ohshima T., Ohuchi A., Ishida T. Etiologic Study of Upper Respiratory Infections of Household Dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*. 2008; 70(6): 563–569. <https://doi.org/10.1292/jvms.70.563>
- Priestnall S.L., Mitchell J.A., Walker C.A., Erles K., Brownlie J. New and emerging pathogens in canine infectious respiratory disease. *Veterinary Pathology*. 2014; 51(2): 492–504. <https://doi.org/10.1177/0300985813511130>
- Priestnall S., Erles K. *Streptococcus zooepidemicus*: An emerging canine pathogen. *The Veterinary Journal*. 2011; 188(2): 142–148. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.04.028>
- De Briyne N., Atkinson J., Borriello S.P., Pokludová L. Antibiotics used most commonly to treat animals in Europe. *Veterinary Record*. 2014; 175(13): 325. <https://doi.org/10.1136/vr.102462>
- Fomina E.S. Spread of antibiotic-resistant microorganisms in the environment. *Vestnik nauki*. 2025; (2–2): 914–919 (in Russian). EDN ZZPTRK
- Schwarz S., Loeffler A., Kadlec K. Bacterial resistance to antimicrobial agents and its impact on veterinary and human medicine. Torres S.M.F., Roudebush P. (eds.). *Advances in Veterinary Dermatology*. Wiley. 2017; 8: 95–110. <https://doi.org/10.1002/9781119278368.ch5.1>
- Schwarz S., Chaslus-Dancla E. Use of antimicrobials in veterinary medicine and mechanisms of resistance. *Veterinary Research*. 2001; 32(3–4): 201–225. <https://doi.org/10.1051/vetres:2001120>
- Amsden G.W. Advanced-generation macrolides: tissue-directed antibiotics. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2001; 18(S1): 11–15. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(01\)00410-1v](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(01)00410-1v)
- Zyryanov S.K., Baibulatova E.A. The use of new dosage forms of antibiotics as a way to improve the effectiveness and safety of antibiotic therapy. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2019; 64(3–4): 81–91 (in Russian). EDN WRTZGU
- Olsufyeva E.N., Yankovskaya V.S. Main trends in the design of semi-synthetic antibiotics of a new generation. *Russian Chemical Reviews*. 2020; 89(3): 339–378. <https://doi.org/10.1070/RCR4892>
- Biryukova N.P., Rusakov S.V., Napalkova V.V. General principles of preclinical safety evaluation of pharmacological drugs for veterinary use. *Veterinary Vrach*. 2018; (1): 3–9 (in Russian). EDN YSZKJU
- Tyagnibedina N.I. Pharmacotoxicological properties and therapeutic efficacy of the injectable form of azithromycin. Cand. in Biology Thesis. Moscow. 2013; 155 (in Russian). EDN SUWVWF

20. Fotouh A., Abdel-Maguid D.S., Abdelhaseib M., Zaki R.S., Darweish M. Pathological and pharmacovigilance monitoring as toxicological imputations of azithromycin and its residues in broilers. *Veterinary World*. 2024; 17(6): 1271–1280. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2024.1271-1280>

21. Mitchell M., Mans C. Retrospective evaluation of orally prescribed azithromycin in Guinea pigs (*Cavia porcellus*) and chinchillas (*Chinchilla lanigera*): 131 cases (2009–2025). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2026; 264(7): 1–4. <https://doi.org/10.2460/javma.25.12.0873>

ОБ АВТОРАХ

Александр Петрович Хороводов^{1, 2}

– старший научный сотрудник по доклиническим исследованиям;

– аспирант

horovodov@nita-farm.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5318-5200>

Ольга Сергеевна Ларионова²

доктор биологических наук, доцент,
директор института ветеринарной медицины и фармации

larionova1@mail.ru

0000-0001-5457-0306

Анна Петровна Семакова¹

кандидат биологических наук, начальник отдела
исследований на лабораторных животных

semakova@nita-farm.ru

Людмила Михайловна Кашковская¹

кандидат ветеринарных наук, руководитель группы по
исследованиям лекарственных форм

kashkovskaya@nita-farm.ru

Марина Игорьевна Сафарова¹

кандидат химических наук, начальник службы НИОКР

safarova@nita-farm.ru

¹ ООО «НИТА-ФАРМ»,

ул. им. Осипова, 1 к. 3, Саратов, 410010, Россия

² Саратовский государственный университет генетики,
биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова,
проспект им. Петра Столыпина, зд. 4, стр. 3, Саратов,
410012, Россия

20. Fotouh A., Abdel-Maguid D.S., Abdelhaseib M., Zaki R.S., Darweish M. Pathological and pharmacovigilance monitoring as toxicological imputations of azithromycin and its residues in broilers. *Veterinary World*. 2024; 17(6): 1271–1280. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2024.1271-1280>

21. Mitchell M., Mans C. Retrospective evaluation of orally prescribed azithromycin in Guinea pigs (*Cavia porcellus*) and chinchillas (*Chinchilla lanigera*): 131 cases (2009–2025). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2026; 264(7): 1–4. <https://doi.org/10.2460/javma.25.12.0873>

ABOUT THE AUTHORS

Aleksandr Petrovic Khorovodov

– Senior Researcher for Preclinical Studies;

– Postgraduate student

horovodov@nita-farm.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5318-5200>

Olga Sergeevna Larionova²

Doctor of Biology Sciences, Associate professor, Director
of the Institute of Veterinary Medicine and Pharmacy

larionova1@mail.ru

0000-0001-5457-0306

Anna Petrovna Semakova¹

Candidate of biological sciences, Head of the Department
of Research on laboratory animals

semakova@nita-farm.ru

Ludmila Mikhailovna Kashkovskaya¹

Candidate of Veterinary Sciences, Head of the Group
for Research of Dosage Forms

kashkovskaya@nita-farm.ru

Marina Igor'evna Safarova¹

Candidate of Chemical Sciences, Head of the R & D Service

safarova@nita-farm.ru

¹ LLC «NITA-FARM»,

1/3 Osipov st., Saratov, 410010, Russia

² Vavilov University,

4/3 Peter Stolypin prospekt, 410012, Saratov, Russia

16-18 СЕНТЯБРЯ
2026

35-Я МЕЖДУНАРОДНАЯ
АГРОПРОМЫШЛЕННАЯ ВЫСТАВКА

35 АГРОРУСЬ

КВЦ «ЭКСПОФОРУМ», САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

EXPOFORUM