



УДК 615.9:615.33

## ОСОБЕННОСТИ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ АЗИТРОМИЦИН В ХРОНИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

*Зиновкина В. Ю., Богданов Р. В., Василькевич В. М., Земцова В. О., Евтерева А. А.*

*Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены»,  
г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** В условиях хронического эксперимента при ингаляционном пути поступления установлены токсические эффекты фармацевтической субстанции азитромицин на функциональное состояние органов и систем лабораторных животных. Определен порог хронического действия азитромицина на уровне  $5,5 \text{ мг/м}^3$  по лимитирующим показателям функционального состояния нервной системы, печени, гематологическим показателям. По степени выраженности токсического действия азитромицина на комплекс изученных показателей концентрации азитромицина, соответствующая  $27,5 \text{ мг/м}^3$ , отнесена к действующей, концентрация субстанции на уровне  $1,1 \text{ мг/м}^3$  — к недействующей концентрации.

**Ключевые слова:** токсикология, азитромицин, параметры токсичности, хронический эксперимент, порог хронического действия.

**Введение.** Исследования проведены в рамках Государственной научно-технической программы «Разработка фармацевтических субстанций, лекарственных средств и нормативно-правового обеспечения фармацевтической отрасли» на 2021–2025 гг. подпрограммы 2 «Нормативная правовая база» задания 2.14 «Научно обосновать предельно допустимые концентрации, классы опасности и разработать методики выполнения измерений фармацевтической субстанции азитромицин в воздухе рабочей зоны и атмосферном воздухе» (мероприятие 108<sup>9</sup> ГП). Задания данной программы направлены на развитие отечественной фармацевтической отрасли промышленности и создание эффективных отечественных лекарственных средств.

На фармацевтических предприятиях при производстве лекарственных препаратов существует опасность загрязнения воздуха рабочей зоны химическими и/или биологическими веществами, что может привести к развитию производственно-обусловленных заболеваний работников фармацевтических производств.

Для создания безопасных условий труда на предприятиях по производству лекарственных препаратов фармацевтические субстанции, применяемые для производства

лекарственных средств, подлежат обязательной токсиколого-гигиенической оценке в объеме разработки гигиенического норматива и установления класса опасности. Установление предельно допустимой концентрации фармацевтической субстанции в воздухе рабочей зоны сопровождается разработкой методики измерения ее концентрации в воздушной среде, что позволит обеспечить контроль за содержанием данного химического вещества в воздухе рабочей зоны при производстве лекарственных средств и разработать эффективную систему профилактических мероприятий для предотвращения развития производственно-обусловленных заболеваний [1, 2].

Одним из широко применяемых антибактериальных лекарств, эффективных в отношении широкого спектра бактериальных инфекций легкой и средней степени тяжести и в отношении грамположительных, грамотрицательных и некоторых анаэробных бактерий, является азитромицин. Он относится к полусинтетическим макролидным антибиотикам подкласса азалидов. Азитромицин также обладает противовоспалительными, иммуномодулирующими и мукорегулирующими свойствами, имеет низкую частоту токсических и аллергических побочных эффектов, что позволяет его использовать как

в терапии взрослых, так и детей. Основными клиническими показаниями для назначения азитромицина являются: инфекции ЛОР-органов и дыхательных путей, скарлатина, инфекции кожи и мягких тканей и др. В качестве компонента комбинированной терапии азитромицин применяется при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, вызванной *Helicobacter pylori*.

Высокая востребованность антибиотика определяет высокие объемы его производства. Только на Борисовском заводе медицинских препаратов объемы выпускаемого лекарственного средства составляют: азитромицин, таблетки, покрытые оболочкой 500 мг № 3×1 — 843,0 тыс. упаковок; азитромицин, таблетки, покрытые оболочкой 500 мг № 3×2 — 150,0 тыс. упаковок; азитромицин, капсулы 250 мг № 6×1 — 422,5 тыс. упаковок.

Изучение биологических особенностей нарушений, выявленных в организме лабораторных животных при длительном хроническом воздействии исследуемой фармацевтической субстанции, является одним из основных используемых методических приемов промышленной токсикологии, позволяющих оценить степень опасности при ее многократном попадании в организм.

Основой для установления безопасных уровней содержания вредных веществ в различных объектах окружающей среды является концепция пороговости вредного действия химических веществ на организм, которая реализуется на практике при установлении безопасных уровней воздействия путем определения пороговых доз и концентраций при однократном и повторном (хроническом) воздействии.

Для разработки и научного обоснования гигиенического норматива и класса опасности фармацевтической субстанции азитромицин в воздухе рабочей зоны проведено изучение биологического действия данного вещества в хроническом эксперименте, установлен порог хронического токсического действия [2, 3]. Порог острого токсического действия был установлен нами ранее при проведении острых и подострых токсикологических экспериментов [4].

**Цель работы** — изучить биологическое действие фармацевтической субстанции азитромицин в хроническом эксперименте при ингаляционном пути ее поступления, уста-

новить порог хронического действия для обоснования предельно допустимой концентрации и класса опасности азитромицина в воздухе рабочей зоны.

**Материалы и методы.** Объектом исследования являлась фармацевтическая субстанция азитромицин, производитель — Alembic Limited, Индия. Образец субстанции для исследований предоставлен ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов».

Токсиколого-гигиеническое изучение азитромицина выполнено на лабораторных животных одного вида — нелинейные самки и самцы белых крыс, исходная масса 150–220 г. Экспериментальные группы животных формировали методом случайной выборки с учетом массы тела в качестве определяющего показателя (разность в массе тела животных составляла не более 10 %).

Все исследования с использованием лабораторных животных выполнены с соблюдением этических норм обращения с животными, которые соответствуют правилам, принятым Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123), Strasbourg, 1986). Проведение экспериментов с использованием лабораторных животных также одобрено Комиссией по биоэтике ГП «Научно-практический центр гигиены».

Оценку хронической ингаляционной токсичности проводили в условиях ежедневного ингаляционного поступления 30%-го спиртового раствора азитромицина методом интраназального введения при четырехмесячном воздействии по 5 раз в неделю в концентрациях: 1,1 мг/м<sup>3</sup> (первая экспериментальная группа), 5,5 мг/м<sup>3</sup> (вторая экспериментальная группа), 27,5 мг/м<sup>3</sup> (третья экспериментальная группа). Контрольной группе животных в аналогичных условиях вводили растворитель. Используемые в экспериментах дозы субстанции были выбраны как кратные от максимального введенной в остром и подостром эксперименте, а также с учетом научных литературных данных.

В течение всего хронического токсикологического эксперимента и по его окончании проводили систематическое наблюдение за состоянием, поведением животных, потреблением ими корма и воды, отмечали воз-

возможные проявления токсичности, учитывали количество и сроки возможной гибели животных, фиксировали физиологические параметры.

В ходе и по окончании хронического эксперимента регистрировали ряд физиологических (прирост массы тела, изменение ректальной температуры), гематологических (показатели красной крови, лейкограммы, тромбоцитов), биохимических показателей сыворотки крови (глюкоза, мочевины, общий белок, альбумины, щелочная фосфатаза, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, общий билирубин, холестерин, креатинин, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), триглицериды, мочевины, кальций, железо), показатели, характеризующие функцию почек (диурез, pH мочи, удельный вес мочи, наличие белка, глюкозы, лейкоцитов, билирубина в моче), определяли морфофункциональные (интегральные) параметры: масса и относительные коэффициенты массы внутренних органов.

Оценивали показатели функционального состояния органов и систем организма лабораторных животных: сердечно-сосудистой системы (частота сердечных сокращений, артериальное давление), нервной системы (сумационно-пороговый показатель — способность суммировать подпороговые импульсы — СПП), печени (морфофункциональные показатели, биохимические параметры крови и мочи) и почек (морфофункциональные показатели, диурез, биохимические параметры мочи и крови).

Для дополнительной оценки функционального состояния нервной системы изучали ориентировочно-исследовательскую и эмоционально-поведенческую активность лабораторных животных в тесте «открытое поле», который позволил изучить поведенческую реактивность по ряду показателей: горизонтальная активность, «норковый» рефлекс, количество вертикальных стоек, количество эпизодов груминга, количество эпизодов фризинга, количество актов дефекаций [5].

По окончании хронического эксперимента лабораторных животных умерщвляли методом мгновенной декапитации.

Статистическая обработка экспериментальных данных выполнена параметрическими и непараметрическими методами с помо-

щью компьютерной программы Statistica 13 (лицензия № AXA8111525627ARCN2ACD-M). Различия в сравниваемых группах считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** На протяжении четырехмесячного эксперимента не отмечалось видимых симптомов интоксикации и гибели животных, общее состояние белых крыс в опытных группах в концентрациях от 1,1 мг/м<sup>3</sup> до 27,5 мг/м<sup>3</sup> не отличалось от контрольной группы.

Для объективной оценки токсических эффектов при хронической интоксикации проведено определение ряда функциональных показателей, характеризующих состояние организма животных. Оценку проявлений токсического действия фармацевтической субстанции азитромицин проводили по изменению физиологических и функциональных показателей на основании полученных результатов клинико-биохимических показателей, характеризующих состояние нервной, сердечно-сосудистой, кроветворной, гепатобилиарной, мочевыделительной систем организма лабораторных животных.

При анализе массы тела крыс в трех экспериментальных группах в хроническом эксперименте отмечено некоторое отставание в приросте массы тела по сравнению с контрольной группой.

Через 4 месяца интраназального введения белым крысам азитромицина в максимальной дозе 27,5 мг/м<sup>3</sup> (третья экспериментальная группа) установлено статистически значимое уменьшение массы внутренних органов: почек и селезенки, вес которых составил 85,4 % ( $p < 0,05$ ) и 71,7 % ( $p < 0,05$ ) от величин контрольных значений соответственно. Макроскопически внутренние органы крыс 1–3-й опытных групп не отличались от таковых контрольных животных.

По окончании хронического эксперимента не выявлено статистически значимых изменений интегральных параметров — относительных коэффициентов массы исследуемых внутренних органов: печень, селезенка, почки, легкие, сердце в трех экспериментальных группах по сравнению с группой контрольных животных.

Анализ показателей, характеризующих ответную реакцию центральной нервной системы на хроническое ингаляционное воз-

действие азитромицина, свидетельствует о некоторых различиях в формировании и проявлениях ответной реакции нервной системы и изменении поведения в случаях экспозиции разных концентраций фармацевтической субстанции. При исследовании функционального состояния нервной системы лабораторных животных в хроническом эксперименте при дозозомонотонном ингаляционном поступлении азитромицина в первой опытной группе при экспозиции в дозе 1,1 мг/м<sup>3</sup> не наблюдалось значимых изменений процессов возбуждения и торможения нервной деятельности и эмоционально-поведенческих реакций в сравнении с животными контрольной группы.

Статистически значимое увеличение показателя СПП регистрировалось во второй (доза 5,5 мг/м<sup>3</sup>) и третьей опытных группах (доза 27,5 мг/м<sup>3</sup>), которые превышали контрольные значения в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ) и 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно. Более выраженные изменения функционального состояния нервной системы отмечались в третьей опытной группе: увеличение показателя СПП сопровождалось отклонением показателей эмоционально-поведенческих реакций: выявлено статистически значимое увеличение количества эпизодов груминга у животных при ингаляционном поступлении азитромицина в концентрации 27,5 мг/м<sup>3</sup> (таблица 1).

Таблица 1 — Показатели функционального состояния нервной системы у белых крыс после 4-месячного интраназального поступления азитромицина в дозах 1,1 мг/м<sup>3</sup> (1-я группа), 5,5 мг/м<sup>3</sup> (2-я группа), 27,5 мг/м<sup>3</sup> (3-я группа), Me (P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub>)

Показатель	Экспериментальные группы			
	Контрольная группа	Группа 1 (1,1 мг/м <sup>3</sup> )	Группа 2 (5,5 мг/м <sup>3</sup> )	Группа 3 (27,5 мг/м <sup>3</sup> )
СПП, В	0,60 (0,55–0,65)	0,67 (0,60–0,75)	0,71 (0,70–0,75)* $p = 0,0004$	0,76 (0,65–0,90)* $p = 0,034$
Количество вертикальных стоек, усл. ед.	3,2 (1–6)	3,1 (0–3)	1,8 (0–3)	1,3 (0–2)
«Норковый» рефлекс, усл. ед.	1,2 (0–2)	1 (0–1)	0,9 (0–2)	1 (0–1)
Количество эпизодов фризинга, усл. ед.	1 (0–1)	0,5 (0–1)	0,9 (0–1)	0,5 (0–1)
Количество случаев груминга, усл. ед.	1,6 (0–2)	0,5 (0–1)	1,2 (0–2)	0,2 (0–0)* $p = 0,0023$
Количество актов дефекации, усл. ед.	1,5 (1–2)	2,1 (1–3)	2,3 (1–4)	1,9 (1–3)

\* Статистически значимые различия по сравнению с контролем при  $p < 0,05$ .

При изучении функционального состояния сердечно-сосудистой системы по окончании хронического эксперимента при ингаляционном поступлении фармацевтической субстанции в трех изучаемых концентрациях статистически значимых отклонений показателей частоты сердечных сокращений, систолического и диастолического артериального давления в опытных группах по сравнению с контролем не установлено ( $p > 0,05$ ).

При анализе результатов исследования биохимических показателей в сыворотке крови белых крыс на 120-е сутки эксперимента, приведенных в таблице 2, было уста-

новлено значительное повышение активности аланинаминотрансферазы в сыворотке крови при концентрации субстанции 5,5 мг/м<sup>3</sup> в 6,1 раза ( $p < 0,05$ ), при концентрации субстанции 27,5 мг/м<sup>3</sup> – в 5,1 раза ( $p < 0,05$ ).

По окончании четырехмесячного эксперимента хроническое ингаляционное воздействие азитромицина при экспозиции 27,5 мг/м<sup>3</sup> вызвало увеличение содержания в сыворотке крови по сравнению с контрольным уровнем триглицеридов — на 36,7 % ( $p < 0,05$ ), общего белка и альбуминов, составивших 110,5 % ( $p < 0,05$ ) и 118,7 %

( $p < 0,05$ ) соответственно, мочевины — на 20,8 % ( $p < 0,05$ ) и мочевой кислоты, значения содержания которой в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) превышали контроль.

Таблица 2 — Биохимические показатели сыворотки крови у белых крыс после 4-месячного интраназального поступления азитромицина в дозах 1,1 мг/м<sup>3</sup> (1-я группа), 5,5 мг/м<sup>3</sup> (2-я группа), 27,5 мг/м<sup>3</sup> (3-я группа), Me (P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub>)

Показатель	Экспериментальные группы			
	Контрольная группа	Группа 1 (1,1 мг/м <sup>3</sup> )	Группа 2 (5,5 мг/м <sup>3</sup> )	Группа 3 (27,5 мг/м <sup>3</sup> )
Альбумин, г/л	31,21 (28,90–33,50)	28,65 (23,60–31,30)	32,85 (31,90–34,30)	37,05 (34,90–39,00)* $p = 0,031$
Щелочная фосфатаза, Ед/л	331,56 (302,20–64,90)	299,27 (235,8–345,0)	337,70 (292,40–420,90)	350,85 (260,20–465,30)
АЛТ, Ед/л	17,22 (8,20–25,70)	51,64 (20,20–88,40)	104,36 (88,70–115,60)* $p = 0,0001$	88,38 (82,20–101,90)* $p = 0,0001$
АСТ, Ед/л	86,73 (0,60–252,80)	301,97 (278,70–330,00)* $p = 0,035$	318,23 (317,70–353,00)* $p = 0,001$	321,54 (292,70–344,90)* $p = 0,0007$
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,70 (0,44–1,06)	0,49 (0,36–0,67)	0,15 (0,03–0,25)* $p = 0,017$	0,57 (0,27–0,93)
Билирубин общий, мкмоль/л	4,56 (2,90–6,70)	4,06 (1,00–5,30)	0,64 (0,20–2,23)* $p = 0,011$	3,24 (1,10–4,60)
Кальций, ммоль/л	2,40 (2,18–2,64)	2,49 (2,32–2,58)	2,22 (2,01–2,79)	0,83 (0,00–2,54)
Холестерин, ммоль/л	2,44 (2,18–2,53)	2,17 (1,98–2,47)	2,14 (2,13–2,23)	2,68 (2,31–3,06)
Креатинин, мкмоль/л	32,94 (26,50–37,40)	46,24 (34,50–49,20)	41,83 (31,80–49,10)	39,01 (34,80–41,60)
Глюкоза, моль/л	9,30 (9,04–9,96)	9,16 (8,02–10,16)	7,83 (7,47–9,16)	8,90 (8,18–9,88)
Железо, мкмоль/л	44,31 (38,20–46,39)	37,37 (33,45–40,61)	43,52 (40,18–50,60)	44,36 (37,42–48,35)
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	161,80 (55,00–268,00)	140,10 (54,00–180,00)	125,50 (36,00–170,00)	97,40 (71,00–131,00)
Общий белок, г/л	90,30 (85,80–94,20)	87,10 (86,50–89,40)	86,15 (80,80–90,70)	99,77 (97,70–104,20)* $p = 0,009$
Триглицериды, ммоль/л	1,28 (1,01–1,49)	1,29 (1,18–1,39)	1,52 (1,40–1,73)	1,75 (1,64–1,81)* $p = 0,009$
Мочевина, ммоль/л	5,68 (5,01–6,10)	5,31 (3,77–5,63)	5,62 (5,09–5,85)	6,86 (6,41–7,27)* $p = 0,004$
Мочевая кислота, мкмоль/л	143,50 (115,00–84,00)	185,50 (154,00–98,00)	155,70 (136,00–69,00)	217,80 (175,00–22,00)* $p = 0,015$

\* Статистически значимые различия по сравнению с контролем при  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ .

Установленные изменения биохимических показателей свидетельствуют о нарушении целостности мембранных структур гепатоцитов, функциональной патологии печени, нарушении выделительной функции почек и возможном их повреждении. Выявленные нарушения функционального состояния почек сопровождались статистически значимым снижением массы почек.

Выявлено снижение содержания в сыворотке крови общего билирубина и его фракции — прямого билирубина при экспозиции 5,5 мг/м<sup>3</sup> ( $p < 0,05$ ). Значения других определяемых биохимических показателей крови находились в пределах диапазонов, принимаемых за норму для данного вида животных.

В последних научных публикациях билирубин отводится роль эндогенного антиоксиданта, поэтому снижение данного метаболита в крови можно объяснить повышением окислительной активности в организме лабораторных животных и избыточным его потреблением, что можно оценить как проявление в большей степени процессов компенсаторно-приспособительного, а не патологического характера.

Со стороны показателей периферической крови (таблица 3) при экспозиционных дозах азитромицина 5,5 мг/м<sup>3</sup> (2-я экспериментальная группа) и 27,5 мг/м<sup>3</sup> (3-я экспериментальная группа) отмечены статистически значимые изменения показателей по процентному содержанию моноцитов: их снижение во второй экспериментальной группе составило — 68,1 % ( $p < 0,05$ ), в 3-й экспериментальной группе — 52,8 % ( $p < 0,05$ ) контрольного уровня, что указывает на наличие снижения иммунитета и отчетливых проявлений дозовой зависимости токсического эффекта фармацевтической субстанции азитромицин. Снижение содержания моноцитов в 3-й экспериментальной группе (экспозиционная доза — 27,5 мг/м<sup>3</sup>) сопровождается статистически значимым снижением массы селезенки, которая выполняет иммунную и лимфопоэтическую функции.

Со стороны показателей красной крови установлено увеличение эритроцитарного индекса МСНС (средняя концентрация гемоглобина в эритроците) во 2-й и 3-й экспериментальных группах, который показывает, насколько эритроциты насыщены гемоглобином.

Таблица 3 — Показатели периферического кровообращения у белых крыс после 4-месячного интраназального поступления азитромицина в дозах 1,1 мг/м<sup>3</sup> (1-я группа), 5,5 мг/м<sup>3</sup> (2-я группа), 27,5 мг/м<sup>3</sup> (3-я группа), Me (P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub>)

Показатель	Экспериментальные группы			
	Контрольная группа	Группа 1 (1,1 мг/м <sup>3</sup> )	Группа 2 (5,5 мг/м <sup>3</sup> )	Группа 3 (27,5 мг/м <sup>3</sup> )
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	8,03 (7,20–8,29)	8,44 (7,65–8,67)	7,66 (7,45–7,87)	7,72 (7,33–8,07)
Гемоглобин, г/л	15,05 (14,90–15,70)	15,82 (15,1–16,7)	15,64 (15,50–15,90)	15,98 (15,20–16,40)
Гематокрит, %	40,60 (37,80–40,90)	42,50 (39,00–45,30)	39,01 (38,60–40,10)	39,41 (38,30–40,50)
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	13,80 (12,00–15,20)	12,97 (8,10–16,80)	12,50 (11,60–13,30)	11,93 (9,60–14,50)
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	864,30 (719,00–1085,00)	849,90 (797,00–967,00)	720,50 (650,00–803,00)	893,20 (740,00–1077,00)
MCV (средний объем эритроцитов), 10 <sup>-15</sup> /л	50,69 (48,30–52,50)	50,45 (49,60–52,20)	50,89 (49,80–52,10)	51,09 (48,30–53,10)
MPV (средний объем тромбоцитов) 10 <sup>-15</sup> /л	7,06 (6,90–7,50)	6,84 (6,60–7,00)	7,05 (6,70–7,40)	7,04 (6,60–7,40)
МСНС (средняя концентрация гемоглобина в эритроците)	38,69 (38,20–39,50)	39,91 (39,30–40,50)	40,10 (39,70–40,70)* $p = 0,003$	40,03 (39,50–40,20)* $p = 0,0056$

Окончание табл. 3

Показатель	Экспериментальные группы			
	Контрольная группа	Группа 1 (1,1 мг/м <sup>3</sup> )	Группа 2 (5,5 мг/м <sup>3</sup> )	Группа 3 (27,5 мг/м <sup>3</sup> )
МСН (среднее содержание гемоглобина в эритроците)	19,70 (19,00–20,70)	20,14 (19,90–20,50)	20,41 (20,10–20,80)	20,45 (19,10–21,30)
Гранулоциты, %	28,77 (17,40–36,20)	21,54 (18,20–27,70)	21,96 (18,50–28,40)	19,34 (15,50–23,80)
Гранулоциты, 10 <sup>9</sup> /л	4,21 (1,90–5,30)	4,49 (1,90–5,30)	2,75 (2,30–3,00)	2,75 (1,80–4,50)
Лимфоциты, %	56,98 (44,60–72,20)	66,35 (62,90–72,60)	68,33 (62,00–73,70)	54,72 (48,20–72,20)
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	7,58 (6,60–8,50)	14,87 (5,0–12,30)	9,25 (7,20–9,40)	7,05 (6,10–11,30)
Моноциты, %	14,25 (10,10–18,60)	8,98 (7,90–12,30)	9,71 (8,60–10,90)* <i>p</i> = 0,017	7,52 (6,80–8,50)* <i>p</i> = 0,0007
Моноциты, 10 <sup>9</sup> /л	1,99 (1,40–3,00)	2,78 (0,80–1,60)	1,28 (1,00–1,60)	1,40 (0,80–1,80)

\* Статистически значимые различия по сравнению с контролем при  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ .

Отклонений показателей мочи, характеризующих функциональное состояние мочевыделительной системы, от физиологической нормы в трех экспериментальных группах при дозозависимом ингаляционном воздействии азитромицина не выявлено.

**Заключение.** Таким образом, в условиях хронического эксперимента на модели ингаляционного поступления способом интраназального введения экспериментальным животным фармацевтической субстанции азитромицин в концентрациях 5,5 мг/м<sup>3</sup> и 27,5 мг/м<sup>3</sup> установлены дозозависимые токсические эффекты.

Наиболее выраженные изменения морфофункциональных, биохимических, гематологических показателей состояния организма лабораторных животных установлены при воздействии концентрации 27,5 мг/м<sup>3</sup> как со стороны отдельных показателей, так и при проведении их комплексной оценки. При данной экспозиции выявлены статистически значимые отклонения со стороны функционирования нервной системы (увеличение показателя СПП в сочетании с изменением эмоционально-поведенческих реакций — увеличение эпизодов груминга), функционального состояния печени (увеличение активности АЛТ в сыворотке крови, гипертриглицеридемия, гиперальбуминемия, гиперпротеинемия) и почек (повышение со-

держания мочевины и мочевой кислоты в сыворотке крови в сочетании со снижением абсолютной массы почек), гематологических показателей (снижение содержания моноцитов на фоне снижения абсолютной массы селезенки).

Данные изменения свидетельствуют, что концентрация азитромицина 27,5 мг/м<sup>3</sup> является эффективно действующей концентрацией.

Концентрация азитромицина на уровне 1,1 мг/м<sup>3</sup> является недействующей концентрацией, поскольку изученные морфофункциональные, биохимические, гематологические показатели, показатели, отражающие функциональное состояние нервной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной системы, функционального состояния печени организма животных в данной экспериментальной группе не отличались от показателей в контрольной группе.

Концентрация фармацевтической субстанции на уровне 5,5 мг/м<sup>3</sup> может быть принята в качестве порога хронического действия по лимитирующим показателям вредности, которыми являются функциональное состояние нервной системы (увеличение показателя СПП), функциональное состояние печени (выраженное увеличение активности АЛТ), гематологические показатели (моноцитопения).

### Список цитированных источников

1. Василькевич, В. М. Актуальные вопросы гигиенического регламентирования и создания безопасных условий труда на предприятиях по производству фармацевтических препаратов / В. М. Василькевич, Р. В. Богданов, Е. В. Дроздова // Медицина труда и промышленная экология. — 2020. — Т. 60, № 10. — С. 640–644.
2. Гигиенические критерии для обоснования необходимости разработки ПДК и ОБУВ (ОДУ) вредных веществ в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест, воде водных объектов : гигиенические нормативы 1.1.9-23-2002 / М-во здравоохранения Респ. Беларусь // Сб. гигиен. нормативов по разделу коммунальной гигиены. — Минск, 2004. — С. 3–12.
3. Постановка исследований для обоснования предельно допустимых концентраций антибиотиков в воздухе рабочей зоны : метод. указания / М-во здравоохранения СССР. — М., 1989. — 21 с.
4. Особенности биологического действия фармацевтической субстанции азитромицин / В. Ю. Зиновкина [и др.] // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики. практики : рецензир. ежегод. сб. науч. тр. : в 2 т. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т ; под ред. С. П. Рубниковича, В. А. Филонюка. — Минск, 2022. — Вып. 12. — Т. 2. — С. 210–215.
5. Маркель, А. Л. К оценке основных характеристик поведения крыс в тесте «открытого поля» / А. Л. Маркель // Журн. высш. нерв. деятельности. — 1993. — № 1. — С. 150–156.

## Features of the biological action of the pharmaceutical substance azithromycin in a chronic experiment

*Zinovkina V. Yu., Bogdanov R. V., Vasilkevich V. M., Ziamtsova V. O., Yeutserava A. A.*

*Scientific and Practical Centre of Hygiene, Minsk, Republic of Belarus*

In the conditions of a chronic experiment with the inhalation route of intake, the toxic effects of the pharmaceutical substance azithromycin on the functional state of organs and systems of laboratory animals were established. The threshold of chronic action of azithromycin was determined at the level of 5.5 mg/m<sup>3</sup> according to the limiting indicators of the functional state of the nervous system, liver, and hematological parameters. According to the severity of the toxic effect of azithromycin on the complex of studied indicators, the concentration of azithromycin, corresponding to 27.5 mg/m<sup>3</sup>, was classified as active, the concentration of the substance at the level of 1.1 mg/m<sup>3</sup> — to the inactive concentration.

**Keywords:** toxicology, azithromycin, toxicity parameters, chronic experiment, chronic action threshold.

*Поступила 12.07.2023*