

ИЗУЧЕНИЕ СУБХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРЕПАРАТА ТУЛАМИЦИН-АВЗ НА КРЫСАХ

Олеся Александровна Токарева^{1✉}

¹Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Российская Федерация
¹канд.ветеринар.наук, доц., orcid.org/0000-0002-5941-9506

РЕФЕРАТ

Цель и дизайн проведенного эксперимента был направлен на комплексный анализ потенциального влияния нового антибактериального препарата на организм крыс при ежедневном внутрижелудочном введении в рамках субхронического исследования продолжительностью 90 дней.

Общество с ограниченной ответственностью «Научно-внедренческий центр Агроветзащита» разработал антибактериальный препарат на основе тулатромицина и лидокаина гидрохлорида. Опыты проводили на крысах породы Wistar пятинедельного возраста в количестве 100 особей (по 50 самок и самцов соответственно) со средней массой тела 180-200 г, которые предварительно прошли карантин. Для решения поставленной цели было сформировано 5 групп. В каждой группе было по 10 особей мужского и женского пола. Первая, вторая и третья были опытными группами, четвертая группа – контрольной, а пятая – интактной. Каждая опытная группа, согласно техническому заданию, получала испытуемый препарат внутрижелудочно в определенных дозах: первая опытная – 2,2 мг/кг, вторая опытная – 21,6 мг/кг и третья опытная – 216,2 мг/кг один раз в сутки. Четвертая контрольная группа получала 10% крахмальную взвесь согласно массе тела также однократно. Интактная группа препарат не получала.

В ходе трехмесячного эксперимента на крысах не было зафиксировано летальных исходов. Отрицательного влияния от введенного препарата на приём пищи, потребление воды, массу органов и показатели анализа мочи не наблюдалось. Набор массы тела животных во время эксперимента также был в пределах возрастной нормы несмотря на то, что приблизительно к концу опыта у некоторых животных из группы, получавших испытуемый препарат в дозе 216,2 мг/кг, наблюдали жидкий стул.

В результате проведенного опыта можно точно сказать, что лекарственный препарат Туламицин-АВЗ, введенный крысам на протяжении 90 суток в дозах: 2,2 мг/кг, 21,6 мг/кг и 216,2 мг/кг, как у самок, так и самцов не вызвал значимых изменений в состоянии животных, не влиял на привес животных, а все показатели крови находились в пределах возрастной нормы.

Ключевые слова: тулатромицин, лидокаина гидрохлорид, крысы, субхроническая токсичность.

Для цитирования: Токарева О.А. Изучение субхронической токсичности препарата Туламицин-АВЗ на крысах. Нормативно-правовое регулирование в ветеринарии. 2026;1:172-176. <https://doi.org/10.52419/issn2782-6252.2026.1.172>

STUDY OF SUBCHRONIC TOXICITY OF TULAMYCIN-AVZ IN RATS

Olesya Al. Tokareva^{1✉}

¹Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, Russian Federation

¹Candidate of Veterinary Sciences, Assoc. Prof., orcid.org/0000-0002-5941-9506

ABSTRACT

The purpose and design of the experiment was aimed at a comprehensive analysis of the potential effect of a new antibacterial drug on the rat body with daily intragastric administration as part of a 90-day subchronic study.

The Limited Liability Company "Scientific and Innovation Center Agrovetzashita" has developed an antibacterial drug based on tulatromycin and lidocaine hydrochloride. The experiments were conducted on five-week-old Wistar rats in the amount of 100 individuals (50 females and males, respectively) with an average body weight of 180-200 g, which had previously been quarantined. To achieve this goal, 5 groups were formed. There were 10 male and female individuals in each group. The first, second, and third groups were experimental, the fourth group was a control group, and the fifth was intact. Each experimental group, according to the terms of reference, received the test drug intragastrically in certain doses: the first experimental group – 2.2 mg/kg, the second experimental group – 21.6 mg/kg and the third experimental group – 216.2 mg/kg once a day. The fourth control group received a 10% starch suspension according to body weight also once. The intact group did not receive the drug.

No deaths were recorded in rats during the three-month experiment. There was no negative effect of the administered drug on food intake, water intake, organ mass and urinalysis parameters. The body weight gain of the animals during the experiment was also within the age norm, despite the fact that by the end of the experiment, some animals from the group receiving the test drug at a dose of 216.2 mg / kg had loose stools.

As a result of the experience, it can be said for sure that the drug Tulamycin-AVZ, administered to rats for 90 days at doses of 2.2 mg / kg, 21.6 mg / kg and 216.2 mg / kg, did not cause significant changes in the condition of the animals in both females and males, did not affect the weight gain of the animals, and all blood counts were within the age range.

Key words: tulathromycin, lidocaine hydrochloride, rats, subchronic toxicity.

ВВЕДЕНИЕ

Благодаря антибиотикам как человеческая, так и ветеринарная медицина получили мощный инструмент для борьбы с бактериальными патологиями. Если до появления антибактериальных препаратов инфекционные заболевания часто приводили к летальному исходу, то с внедрением антибиотиков выживаемость пациентов существенно возросла. В ветеринарной практике антибиотики позволили эффективно лечить инфекционные болезни сельскохозяйственных животных, домашних питомцев и диких животных в условиях зоопарков и заповедников.

Впоследствии учёным удалось синтезировать и получить антибиотики с различным спектром действия — от узконаправленных препаратов, активных против конкретных видов бактерий, до средств широкого спектра действия, воздействующих на множество патогенов одновременно [1, 8–11]. Развитие фармацевтической химии позволило: создать полусинтетические пенициллины с устойчивостью к β -лактамазам, разработать цефалоспорины различных поколений с расширенным спектром активности, получить фторхинолоны с высокой активностью против грамотрицательных бактерий, усовершенствовать тетрациклины и аминогликозиды.

Кроме того, были изучены и внедрены рациональные комбинации антибактериальных средств, позволяющие: усиливать синергизм действия (например, комбинация β -лактамов антибиотиков с ингибиторами β -лактамаз), предотвращать развитие резистентности, снижать токсическую нагрузку на организм за счёт уменьшения доз отдельных компонентов.

С момента открытия группы макролидов (первым представителем стал эритромицин, полученный в 1952 году) прошло более 70 лет [2]. За этот период были синтезированы многочисленные производные, что позволило создать соединения с более высокой биодоступностью и улучшенными фармакокинетическими показателями.

Ключевые достижения включают: повышение биодоступности – макролиды (азитромицин, кларитромицин) демонстрируют лучшую абсорбцию при пероральном приёме по сравнению с эритромицином; улучшенная фармакокинетика – увеличенный период полувыведения (например, у азитромицина — до 68 часов) позволяет сократить частоту приёма; расширенный спектр активности – современные макролиды эффективны не только против грамположительных кокков, но и против атипичных возбудителей (хламидии, микоплазмы, легионеллы); снижение желудочно-кишечной токсичности – модификация молекулы уменьшила частоту побочных эффектов со стороны ЖКТ.

Однако при разработке новых поколений макролидов учёные столкнулись с двумя серьёзными проблемами: устойчивость микроорганизмов – бактерии выработали механизмы резистентности, включая модификацию мишени действия (метиlierание рибосом), активный эффлюкс и

ферментативную инактивацию; побочные эффекты – несмотря на общую безопасность макролидов, отмечались случаи гепатотоксичности, кардиотоксичности и нарушений микрофлоры кишечника.

Над решением этих проблем работали многие фармакологи и микробиологи. В результате применения современных подходов к химическому синтезу и молекулярному моделированию были разработаны новые препараты из группы макролидов с улучшенным профилем безопасности и эффективности.

На сегодняшний день инъекционные формы макролидов обладают пролонгированным действием — в ряде случаев достаточно однократного введения для достижения терапевтического эффекта. Например, препараты на основе тулатромицина обеспечивают поддержание эффективных концентраций в тканях на протяжении 7–10 дней после инъекции.

При выборе противомикробных средств ветеринарный врач обязан тщательно оценить соотношение пользы и риска, учитывая: спектр активности препарата,

фармакокинетические особенности, потенциальную токсичность, риск развития резистентности, экономическую целесообразность [3–7].

Доклинические лабораторные испытания проводятся в строгом соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики (GLP — Good Laboratory Practice), что гарантирует достоверность и воспроизводимость результатов.

Ключевым этапом установления безвредности лекарственных средств являются эксперименты на грызунах (мышах, крысах), которые позволяют: оценить общую токсичность, выявить органоспецифичные эффекты, изучить репродуктивную токсичность, определить канцерогенный потенциал.

Опыты по изучению субхронической токсичности, как правило, длятся в среднем 3 месяца (90 дней) и включают следующие аспекты исследования: выявление эффектов длительного применения, определение органов мишеней, оценка кумулятивных эффектов, анализ обратимости патологических изменений.

Полученные данные позволяют прогнозировать безопасность препарата при переходе к клиническим испытаниям на целевых видах животных, а также формировать рекомендации по дозированию и длительности курса терапии.

Цель и дизайн проведённого эксперимента был направлен на комплексный анализ потенциального влияния нового антибактериального препарата на организм крыс при ежедневном внутривентральном введении в рамках субхронического исследования продолжительностью 90 дней.

Разработанный ООО «Научно внедренческий центр Агроветзащита» антибактериальный препарат содержит два действующих вещества: Тулатромицин — макролидный антибиотик пролонгированного действия, обладающий высокой активностью против респираторных патогенов у животных; Лидокаина гидрохлорид — местный

анестетик, снижающий болевые ощущения при введении препарата и минимизирующий стресс у животных.

Комбинация этих компонентов призвана обеспечить не только высокую антибактериальную эффективность, но и комфорт при применении, что особенно важно в условиях промышленного животноводства.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Крысы породы Wistar пятинедельного возраста в количестве 100 особей (по 50 самок и самцов соответственно) со средней массой тела 180-200 г для эксперимента закупили в питомнике «Рапполово». После завершения карантина, все животные, которые отвечали требованиям, были допущены к исследованию. Группы были сформированы по принципу аналогов. Крысы находились в помещении для проведения доклинических исследований с центральным отоплением с адекватным искусственным освещением и обязательным чередованием света и темноты с интервалом 12 часов (с 7.00-19.00 – день, с 19.00-7.00 – ночь), при температуре $22 \pm 3^\circ\text{C}$, и относительной влажности воздуха $50 \pm 10\%$. В режиме работы воздух в помещении вивария подвергали обеззараживанию посредством рециркуляторов бактерицидных закрытого типа с безозоновыми бактерицидными лампами. Грызуны содержались в клетках из поликарбоната по 5 голов в каждой с присвоением каждому животному идентификационного номера. Каждая клетка была промаркирована специальными этикетками с информационными данными и указанием сроков проведения эксперимента. В качестве подстилки использовали древесный наполнитель. Все корма были закуплены на ЗАО «Тосненский комбикормовый завод». Это сбалансированный корм для лабораторных грызунов, который хранился в специально отведённом помещении. Водопой осуществлялся при помощи стандартных поилок без ограничения. Подача воды производилась из водопровода, которая соответствовала всем гигиеническим требованиям. Дизайн эксперимента выглядел следующим образом. Всего было сформировано 5 групп. В каждой группе было по 10 особей мужского и женского пола. Первая, вторая и третья были опытными группами, четвёртая группа – контрольной, а пятая – интактной. Каждая опытная группа, согласно техническому заданию, получала испытуемый препарат внутриве-

лудочно в определённых дозах: первая опытная – 2,2 мг/кг, вторая опытная – 21,6 мг/кг и третья опытная – 216,2 мг/кг один раз в сутки. Четвёртая контрольная группа получала 10% крахмальную взвесь согласно массе тела также однократно. Интактная группа препарат не получала. Данные по распределению животных, особенности введения препарата представлены в таблице 1.

За всеми животными ежедневно наблюдали с обязательной фиксацией всех данных в протокол испытаний.

Согласно требованиям крысы взвешивались для точного расчёта дозы препарата и фиксации динамики изменения массы тела до начала, а затем еженедельно до завершения опыта на электронных весах марки M-ER 123 ACF SENSOMATIC.

До начала, на 45 и 91 день эксперимента была отобрана кровь для проведения гематологического исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе трёхмесячного эксперимента на крысах не было зафиксировано летальных исходов. Отрицательного влияния от введённого препарата на приём пищи, потребление воды, массу органов и показатели анализа мочи не наблюдалось. Набор массы тела животных во время эксперимента также был в пределах возрастной нормы несмотря на то, что приблизительно к концу опыта у некоторых животных из группы, получавших испытуемый препарат в дозе 216,2 мг/кг, наблюдали жидкий стул. Динамика массы тела испытуемых крыс представлена в таблице 2.

Из анализа крови мы видим, что все показатели находились в пределах возрастной нормы.

Влияние препарата Туламыцин-AB3 на показатели крови крыс представлен в таблицах 3,4.

Диарея, возникшая к концу опыта у группы получавшая препарат в дозе 216,2 мг/кг была обратима.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного опыта можно точно сказать, что лекарственный препарат Туламыцин-AB3, введенный крысам на протяжении 90 суток в дозах: 2,2 мг/кг, 21,6 мг/кг и 216,2 мг/кг, как у самок, так и самцов не вызвал значимых изменений в состоянии животных, не влиял на привес животных, а все показатели крови находились в пределах возрастной нормы.

Таблица 1. Распределение животных по группам, особенности введения препарата Туламыцин-AB3 в 90-дневном субхроническом эксперименте на крысах.

Table 1. Distribution of animals into groups, features of administration of the drug Tulamycin-AVZ in a 90-day subchronic experiment on rats.

Вид животного	Группы животных / вводимые дозы / путь введения / кратность									
	1-опытная группа		2-опытная группа		3-опытная группа		4-контрольная группа		5-группа интактные	
	♂ / 10	♀ / 10	♂ / 10	♀ / 10	♂ / 10	♀ / 10	♂ / 10	♀ / 10	♂ / 10	♀ / 10
крысы	2,2 мг/кг внутрижелудочно 1 раз в сутки		21,6 мг/кг внутрижелудочно 1 раз в сутки		216,2 мг/кг внутрижелудочно 1 раз в сутки		10% крахмальная взвесь внутрижелудочно 1 раз в сутки		препарат не получали	

Таблица 2. Биохимические показатели крови крыс на 91 день после завершения субхронического эксперимента ($M \pm m$, $n=10$).

Table 2. Biochemical parameters of rat blood on the 91st day after completion of the subchronic experiment ($M \pm m$, $n=10$).

Параметры / единицы измерения	Группы животных / вводимые дозы / показатели крови									
	опытная группа / 2,2 мг/кг		опытная группа / 21,6 мг/кг		опытная группа / 216,2 мг/кг		4-контрольная группа / 10% крахмальная взвесь		5-группа интактные / препарат не получали	
	♂ / 10	♀ / 10	♂ / 10	♀ / 10	♂ / 10	♀ / 10	♂ / 10	♀ / 10	♂ / 10	♀ / 10
Мочевина, ммоль/л	6,73±0,08	6,93±0,01	6,75±0,07	6,87±0,09	6,72±0,01	6,89±0,02	6,69±0,09	6,71±0,01	6,70±0,01	6,89±0,2
Креатинин, мг%	0,68±0,12	0,69±0,17	0,68±0,19	0,69±0,19	0,69±0,16	0,68±0,19	0,69±0,15	0,68±0,18	0,68±0,16	0,68±0,16
Общие желчные кислоты, мкмоль/л	0,75±0,12	0,79±0,02	0,85±0,31	0,75±0,14	0,75±0,14	0,87±0,21	0,91±0,11	0,77±0,21	0,95±0,31	0,81±0,17
Альбумин, г/л	45,13±0,22	40,25±0,12	37,33±0,34	39,41±0,04	39,18±0,15	40,17±0,34	43,27±0,14	47,31±0,04	41,23±0,52	44,13±0,62
Глобулин, г/л	57±0,7	57±0,8	57±0,2	56±0,9	57±0,6	56±0,9	57±1	56±1	59±0,9	57±0,9
Общий белок, г/л	82,2±1,1	84,2±0,5	84,1±0,1	83,1±0,2	83,2±0,4	82,1±0,1	79,5±0,2	84,1±0,1	79,9±0,4	83,1±0,1
АЛТ, ЕД/л	63,2±0,1	58,4±0,2	62,1±1,2	63,4±0,1	64,9±0,3	63,9±0,1	62,4±0,2	58,1±0,1	63,4±0,2	58,4±0,2
АСТ, ЕД/л	45,7±0,3	42,4±0,3	45,8±0,1	45,4±0,4	47,6±0,7	47,4±0,5	45,1±1,1	42,4±0,2	45,5±0,3	42,6±0,1
Na, ммоль/л	126,1±0,1	125,3±0,3	125,3±0,2	125,1±0,3	125,1±0,2	125,4±0,1	125,4±0,1	125,2±0,3	125,1±0,2	125,3±0,2
Ca, ммоль/л	1,16±0,01	1,17±0,01	1,17±0,01	1,18±0,1	1,17±0,1	1,16±0,1	1,21±0,1	1,19±0,1	1,16±0,1	1,17±0,1
Глюкоза, мг%	3,9±0,1	3,6±0,1	4,6±0,1	4,0±0,1	3,7±0,1	4,9±0,1	3,5±0,1	3,7±0,1	4,5±0,1	4,1±0,1

$P > 0,05$

Таблица 3. Гематологические показатели крови крыс на 91 день после завершения субхронического эксперимента ($M \pm m$, $n=10$).

Table 3. Hematological parameters of rat blood on the 91st day after completion of the subchronic experiment ($M \pm m$, $n=10$).

Параметры / единицы измерения	Группы животных / вводимые дозы / показатели крови									
	1-опытная группа / 2,2 мг/кг		2-опытная группа / 21,6 мг/кг		3-опытная группа / 216,2 мг/кг		4-контрольная группа / 10% крахмальная взвесь		5-группа интактные / препарат не получали	
	♂ / 10	♀ / 10	♂ / 10	♀ / 10	♂ / 10	♀ / 10	♂ / 10	♀ / 10	♂ / 10	♀ / 10
Лейкоциты, 10^9 /л	9,3±1,1	10,6±1,6	9,6±1,3	10,5±1,9	11,7±2,1	11,2±1,1	10,6±2	10,8±1,9	11,3±0,2	10,1±0,2
Эритроциты, 10^{12} /л	6,1±0,3	6,2±0,6	6,1±0,3	6,5±0,6	6,3±0,4	7,1±1,1	6,4±0,8	6,3±0,6	6,1±0,3	6,2±0,5
Гемоглобин, г/л	157,7±17,4	163,9±16,4	164,4±15,5	160,5±16,5	175,3±20,9	162,1±16,1	156,2±15,8	155,5±13,3	155,3±17,3	155,1±15,5
Тромбоциты, 10^9 /л	473,4±112,3	455,8±80,8	441,1±65,3	432,2±99,1	381,6±61,5	423,9±59,9	372,1±63,3	348,9±114,9	341,9±65,17	381,6±76,5
Базофилы	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Эозинофилы	2,8±1,16	2,5±1,2	2,5±1,2	2,8±1	2,9±0,7	2,5±1	3,2±1,2	2,8±1,5	2,7±0,8	2,2±1,2
Миелоциты	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Юные	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Палочкоядерные	2,3±1	2,3±1,1	2,5±1,2	2,5±1	3,1±0,8	2,3±1	2,9±0,9	2,3±0,9	2±0,9	2,1±0,5
Сегментоядерные	27±2,9	29,4±2,9	26,4±2,2	26,9±3,6	28±2,6	25,8±1,7	26,5±2,8	27,4±2,2	24,8±1,4	26±3,5
Лимфоциты	62,4±3,6	60,4±5,9	63,7±4,8	62,2±6,4	61,3±3,2	65,4±4,4	63,7±4,1	61,1±2,3	63,4±4,5	61,4±3,4
Моноциты	2,7±1,6	2,3±1,3	2,9±1,1	2,7±1,3	2,8±1,1	2,8±1,1	1,7±0,7	2,3±1,3	1,4±0,6	1,7±0,7
СОЭ, мм/ч	2,6±0,5	2,8±0,4	0,5±3,2	3,2±0,4	3,1±0,4	3,5±0,3	3,3±0,4	3,2±0,4	2,8±0,8	3,5±0,5

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Васильев А.Н. Качественные доклинические исследования - необходимый этап разработки и внедрения в клиническую практику новых лекарственных препаратов. Антибиотики и химиотерапия. 2012;57(1-2):41-49.
2. Данилов А.И., Литвинов А.В. Начало эры антимикробной химиотерапии. Клиническая микробиология антимикробной химиотерапии. 2010;12(2):163-169.
3. Долженко Е.С., Косицина Е.К. История жизни З.В. Ермольевой и её роль в изобретении первого советского антибиотика. Вестник современных исследований. 2020;3-2:7-9.
4. Козлов Ю.В., Ломидзе М.А. Современное применение и значение макролидов в медицине. Научный журнал КубГАУ. 2022;182 (08):112-131.
5. Лыков И.Н. Исторические аспекты применения антибиотиков. Прошлое и настоящее. Международный научно-исследовательский журнал. 2024; 7 (145):17-23.
6. Симонова Е.В., Султанова К.Т., Фаустова Н.М., Романенко А.Ю. Содержание общих желчных кислот в крови и желчи лабораторных животных. Лабораторные животные для научных исследований. 2023;6(4):87-94.
7. Скрыбина А.А., Никифоров В.В., Шахмарданов М.З., Застрожин М.С., Сычев Д.А. Химическая структура, механизм действия и проблемы безопасности антибиотиков из группы макролидов. Клиническая фармакология и терапия. 2022;31 (4):71-76.
8. Токарев А.Н., Енгашев С.В. Эффективность Дельцида (4% Дельтаметрин) при паразитарных заболеваниях сельскохозяйственных животных и птиц. Ветеринария. 2011;1:52-56.
9. Токарев А.Н. Терапевтическая эффективность препарата "дельцид" при эктопаразитах крупного рогатого скота. Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. 2011;2:31-32.
10. Токарев А.Н., Енгашев С.В. Острая токсичность препарата Дельцид. Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. 2010;4:122-124.
11. Токарева О.А., Енгашев С.В., Енгашева Е.С., Токарев А.Н. Изучение острой токсичности препарата Тилдокс. Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. 2020;3:118-120.
12. Davies J., Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2010;74(3):417-433. DOI: 10.1128/MMBR.00016-10
13. Fiorucci S., Carino A., Baldoni M. et al. Bile acid signaling in inflammatory bowel diseases. Digestive Diseases and Sciences. 2021;66:674-693. DOI: 10.1007/s10620-020-06715-3
14. ГОСТ 32637-2020. Межгосударственный стандарт. Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Повторное исследование пероральной токсичности на грызунах: 90-дневное" (введен в действие Приказом Росстандарта от 21.10.2020 N 890-ст)

REFERENCES

1. Vasiliev A.N. High-quality preclinical studies are a necessary stage in the development and implementation of new drugs into clinical practice. Antibiotics and chemotherapy. 2012;57(1-2):41-49. (in Russ)
2. Danilov A.I., Litvinov A.V. The beginning of the era of antimicrobial chemotherapy. Clinical microbiology of antimicrobial chemotherapy. 2010;12(2):163-169. (in Russ)
3. Dolzhenko E.S., Kositsina E.K. The life story of Z.V. Ermolyeva and her role in the invention of the first Soviet antibiotic. Bulletin of modern studies. 2020;3-2:7-9. (in Russ)
4. Kozlov Yu.V., Lomidze M.A. Modern use and significance of macrolides in medicine. Scientific journal of KubSAU. 2022;182(08):112-131. (in Russ)
5. Lykov I.N. Historical aspects of antibiotic use. Past and present. International Research Journal. 2024; 7 (145):17-23. (in Russ)
6. Simonova E.V., Sultanova K.T., Faustova N.M., Romanenko A.Yu. Total bile acid levels in the blood and bile of laboratory animals. Laboratory animals for scientific research. 2023;6 (4):87-94. (in Russ)
7. Skryabina A.A., Nikiforov V.V., Shakhmardanov M.Z., Zastrozhin M.S., Sychev D.A. Chemical structure, mechanism of action, and safety issues of macrolide antibiotics. Clinical pharmacology and therapy. 2022;31 (4):71-76. (in Russ)
8. Tokarev A.N., Engashev S.V. Efficacy of Delcid (4% Deltamethrin) in Parasitic Diseases of Farm Animals and Poultry. Veterinary Science. 2011; 1: 52-56. (in Russ)
9. Tokarev A. N. Therapeutic efficacy of Delcid in ectoparasitoses of cattle. Issues of legal regulation in veterinary medicine. 2011; 2: 31-32. (in Russ)
10. Tokarev A. N., Engashev S. V. Acute toxicity of Delcid. Issues of legal regulation in veterinary medicine. 2010; 4: 122-124. (in Russ)
11. Tokareva O. A., Engashev S. V., Engasheva E. S., Tokarev A. N. Study of acute toxicity of Tildox. Issues of legal regulation in veterinary medicine. 2020; 3: 118-120. (in Russ)
12. Davies J., Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2010;74(3):417-433. DOI: 10.1128/MMBR.00016-10
13. Fiorucci S., Carino A., Baldoni M. et al. Bile acid signaling in inflammatory bowel diseases. Digestive Diseases and Sciences. 2021;66:674-693. DOI: 10.1007/s10620-020-06715-3
14. Interstate standard. Test methods for the effects of chemical products on the human body. Repeated oral toxicity study in rodents: 90-day period" (implemented by Order of Rosstandart dated October 21, 2020 No. 890-st) (in Russ)

Поступила в редакцию / Received: 01.02.2026

Поступила после рецензирования / Revised: 25.02.2026

Принята к публикации / Accepted: 30.03.2026