

УДК 615.282.84

UDC 615.282.84

16.00.00 Ветеринарные науки

Veterinary Sciences

**ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ  
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ  
НОВОГО ПРЕПАРАТА УРИТОСОМ  
ПРЕДНАЗНАЧЕННОГО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И  
ПРОФИЛАКТИКИ БОЛЕЗНЕЙ  
МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ**

**PRECLINICAL STUDIES OF PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF A NEW DRUG URITOSOM FOR THE TREATMENT AND PREVENTION DISEASES OF GENITOURINARY SYSTEM**

Коба Игорь Сергеевич  
д.в.н., профессор  
SPIN-код: 9271-6726

Koba Igor Sergeyevich  
Doctor of Veterinary Sciences, professor  
RSCI SPIN-code 9271-6726

Лифенцова Мария Никитична  
к.в.н., старший преподаватель  
SPIN-код: 9283-2062

Lifentsova Mariya Nikitichna  
Candidate of Veterinary Sciences, senior lecturer  
RSCI SPIN-code 9283-2062

Бурменская Галина Алексеевна  
к.в.н., старший преподаватель  
SPIN-код: 2855-9704  
*Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина, Краснодар, Россия*

Burmenskaya Galina Alekseevna  
Candidate of Veterinary Sciences, senior lecturer  
RSCI SPIN-code 2855-9704  
*Kuban State Agrarian University named after I.T. Trubilin, Krasnodar, Russia*

Мамсирова Светлана Кирмизовна  
к.фарм.н., преподаватель  
SPIN-код: 2450-1630  
*Краснодарский краевой базовый медицинский колледж, Краснодар, Россия*

Mamsirova Svetlana Kirmizovna  
Candidate of Pharmaceutical Sciences, lecturer  
RSCI SPIN-code 2450-1630  
*Krasnodar Regional Base Medical College, Krasnodar, Russia*

Сухенко Елена Николаевна  
преподаватель  
*Кубанский государственный университет, Краснодар, Россия*

Sukhenko Elena Nikolaevna  
Lecturer  
*Kuban State University, Krasnodar, Russia*

В данной работе авторами были определены острая, субхроническая и хроническая токсичность препарата уритосом, а также его раздражающее и сенсибилизирующее действие. В результате проведенных исследований по определению острой токсичности препарата уритосом установлено, что средство предназначенное для лечения и профилактики болезней мочеполовой системы при назначении внутрь в течение всего периода наблюдений не вызывало гибели и острой интоксикации подопытных животных. При исследовании субхронической и хронической токсичности препарата уритосом в течение всего периода наблюдений, как в опытной, так и в контрольной группе гибели и острой интоксикации животных не регистрировалось, также не отмечено отрицательных явлений в поведении, рефлексы сохранялись. Следовательно, препарат по степени воздействия на организм теплокровных животных относится к веществам малоопасным (4 класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76). Изучение раздражающего действия препарата уритосом проводили в двух сериях опытов. В первой серии опыта раздражающее действие определяли методом конъюнктивальных проб. Во второй серии

In this study, the authors have defined the acute, subchronic and chronic toxicity of Uritosom preparation, and also its skin-irritating and sensitizing action. The studies that determined the acute toxicity of the drug Uritosom found that remedy which intended for the treatment and prevention of diseases of the genitourinary system with internal method of appointment during the entire observation period did not cause the death and acute toxicity in laboratory animals. In the study of subchronic and chronic toxicity of the drug Uritosom throughout the observation period in both experimental groups death and acute intoxication in animals not registered, also there were no negative phenomena in behavior, reflexes were saved. Consequently, the preparation according to the degree of impact on the body of warm-blooded animals refers to low-hazard substances (4<sup>th</sup> class of hazard according to GOST 12.1.007-76). Study of the irritant action of Uritosom preparation was carried out in two series of experiments. In the first series of experiments was determined irritating action by conjunctival swab sampling method, in the second - by skin application. The study of the sensitizing action of the drug was determined by the method of maximum sensitizing effects.

опыта раздражающее действие определяли методом накожных аппликаций. Изучение сенсibiliзирующего действия препарата определяли методом максимального сенсibiliзирующего воздействия. Авторами было установлено, что препарат не обладает раздражающим и сенсibiliзирующим воздействием на ткани в зоне его применения. Таким образом, препарат уритосом при разных путях применения является малотоксичным и может быть рекомендован для клинических исследований

**Ключевые слова:** МОЧЕПОЛОВАЯ СИСТЕМА, УРИТОСОМ, ФИТОПРЕПАРАТ, ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ, СУБХРОНИЧЕСКАЯ ТОКСИЧНОСТЬ, ХРОНИЧЕСКАЯ ТОКСИЧНОСТЬ, РАЗДРАЖАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ, СЕНСИБИЛИЗИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ, ЛАБОРАТОРНЫЕ ЖИВОТНЫЕ, ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Doi:** 10.21515/1990-4665-124-056

The authors have found that the preparation has no irritating and sensitizing effect on the tissue in its application zone. On this basis, Uritosom preparation at different ways of application is low-toxic and it can be recommended for clinical research

**Keywords:** GENITOURINARY SYSTEM, URITOSOM, PHYTOMEDICATION, ACUTE TOXICITY, SUBCHRONIC TOXICITY, CHRONIC TOXICITY, SKIN-IRRITATING ACTION, SENSITIZING ACTION, LABORATORY ANIMALS, TOXICOLOGICAL RESEARCH

**Введение.** Большой проблемой в настоящее время являются заболевания мочеполовой системы у мелких домашних животных. На практике встречаются наиболее часто такие заболевания как нефрит – сопровождающийся воспалительными процессами в почках; нефроз – дегенеративное поражение почек; мочекаменная болезнь – образование мочевых камней в почках, лоханке, мочевом пузыре, или их задержание в просвете мочеточников, уретры [1,2].

Как известно основная функция почек это фильтрация и выведение продуктов метаболического распада, и поддержание водно-солевого баланса организма. Нарушение этих функций приводят к снижению фильтрационно-функциональной способности почек, накоплению в крови токсичных веществ, интоксикации организма. В связи с этим первичная картина заболевания почек, как правило, имеет характер нарушений обменных процессов - рвота, диарея, выпадение шерсти, вялость, снижение аппетита и т.д. и только на более поздних сроках начинает проявляться картина собственно поражения почек - нарушение мочеиспускания. Однако, наблюдается она при уже значительном поражении тканей почек - разрушение может затронуть до 75% функциональных единиц, что делает эту

группу заболеваний особенно опасной и трудно поддающейся лечению. Установлено, что около 80% взрослых животных имеют различные патологии почек, а по количеству смертельных исходов это заболевание стоит на втором месте после онкологических, так как поврежденные участки не восстанавливаются. В силу этого очень важно вовремя выявить заболевание почек и начать его лечение [2].

Другие заболевания мочеполовой системы проявляются чаще всего отеками, изменением (как снижением, так и увеличением) количества выделяемой мочи, изменением ее окраски, болезненностью в области почек или мочевого пузыря, наличием в моче крови или слизи, помутнением мочи. О причинах возникновения у животных заболеваний мочеполовой системы имеются различные мнения: плохое питание, кастрация, переохлаждения, стрессы, генетическая предрасположенность и т.п. [1].

В урологии применяется целый ряд растительных лекарственных средств. Среди них целесообразно выделить диуретические и дезинфицирующие средства для мочевых путей, которые применяются при нарушениях мочеиспускания.

Акваретические (диуретические) средства вызывают повышенное мочеиспускание и поэтому используются для дополнительного лечения при воспалительных заболеваниях мочевых путей (например, при цистите) или для поддержки при удалении мочевых камней. Диуретики растительного происхождения обеспечивают постепенное увеличение диуреза на 3-7-й день приема. С помощью растительных диуретиков возможно выведение из организма токсичных метаболитов и недоокисленных продуктов углеводного обмена, отсутствие нарушений баланса электролитов - эффект сбережения калия [2].

Во многих случаях проблема состоит в том, что инфекция мочеполовых органов вызывается грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами, которые часто бывают, устойчивы к антибактериаль-

ным препаратам различного класса. В связи с этим многие практикующие ветеринарные врачи применяют препараты растительного происхождения, которые в своем составе содержат водорастворимые фенолгликозиды и эфирные масла и обладают бактериостатическим и бактерицидным действием. Поэтому данные средства используются не только в качестве поддерживающих средств при хронических формах цистита, мочекаменной болезни, нефрите и других заболеваниях, но и при остром течении данных заболеваний [1].

Таким образом, разработка новых лекарственных средств для лечения мочеполовой системы является актуальным направлением.

На кафедре органической химии и высоких технологий Кубанского Государственного Университета совместно с сотрудниками кафедры терапии и фармакологии Кубанского ГАУ было разработано лекарственное средство уритосом с использованием растительного сырья.

**Материалы и методы исследований.** Безвредность препарата определяли путем установления его острой, субхронической и хронической токсичности, раздражающего и сенсибилизирующего действия.

Изучение острой токсичности препарата проводили на беспородных белых мышах, массой 20-25 г в соответствии с «Оценкой биологического действия медицинских изделий. Часть 11. Исследование общетоксического действия» (Утвержденной и введенной в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 6 августа 2009 г. ГОСТ Р ИСО 10993-11-2009). В опыте участвовало 44 белых мыши, которым вводили «опытный образец» перорально в следующих дозах: первой группе мышей по 0,1 мл; второй группе по 0,3 мл; третьей группе по 0,5 мл. Оставшиеся мыши составили контрольную группу, им препарат не вводили.

В течение последующих 14 дней за животными вели клиническое наблюдение, обращая внимание на общее состояние, аппетит, поведенческие реакции, картину интоксикации, гибель животных.

Изучение субхронической токсичности препарата изучали на 20 беспородных белых мышах, массой 20-25 г в соответствии с «Оценкой биологического действия медицинских изделий. Часть 11. Исследование общетоксического действия» (Утвержденной и введенной в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 6 августа 2009 г. ГОСТ Р ИСО 10993-11-2009). Животные были распределены на 2 группы по 10 мышей в каждой группе. Мышам первой группы опытный образец вводили в желудок в дозе 0,3 мл 1 раз в день в течение 30 дней. За животными вели пристальное наблюдение, учитывая их поведение, общее состояние и аппетит. По истечению 14 дней после последнего введения препарата 5 мышей были подвергнуты эвтаназии и вскрыты, было изучено патологическое состояние внутренних органов. За остальными мышами продолжали вести наблюдение в течение еще 3 недель, учитывая их поведение, общее состояние и аппетит. По истечению 3 недель, были вскрыты еще 5 мышей для изучения патологического состояния внутренних органов. Мыши второй группы служили контролем, им препарат не вводили.

Изучение раздражающего действия препаратов проводили в 2 сериях опытов на 3-х молодых кроликах-альбиносах одной линии массой 2300-2700 г, 10 морских свинок-альбиносах массой 250-270 г в соответствии с «Оценкой биологического действия медицинских изделий. Часть 10. Исследование раздражающего и сенсибилизирующего действия» (Утвержденной и введенной в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 6 августа 2009 г. ГОСТ Р ИСО 10993-10-2009). В первой серии опыта для постановки пробы 1 каплю исследуемого средства при помощи глазной пипетки наносили под верхнее

веко правого глаза кроликов и морских свинок, в левый глаз (контрольный) ввели 1 каплю изотонического 0,9% раствора натрия хлорида. Во второй серии опыта морским свинкам выстригали участок кожи боковой поверхности туловища, ближе к середине туловища, размером 2x2 см. Изучаемое средство наносили на протяжении 4 недель 5 раз в неделю. Реакцию кожи учитывали ежедневно по шкале оценки кожных проб. Исследование проводилось нанесением на боковую поверхность морских свинок изучаемого средства. Средство наносилось равномерным слоем на весь участок аппликации с помощью глазной стеклянной палочки. После 10 накожных аппликаций проводилось тестирование участка кожи, на который наносилось изучаемое средство. Если реакции кожи (эритема, пузырь, микровезикулы) на изучаемое средство не наблюдалось, то число накожных аппликаций доводили до 20, после животных повторно тестировали.

Изучение сенсibiliзирующего действия «опытного образца» проводили на 15 морских свинок-альбиносах массой 300-330 г (10 – опытных и 5 – контрольных) в соответствии с «Оценкой биологического действия медицинских изделий. Часть 10. Исследование раздражающего и сенсibiliзирующего действия» (Утвержденной и введенной в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 6 августа 2009 г. ГОСТ Р ИСО 10993-10-2009). За день до начала исследования на подопытных участках кожи тщательно выстригали шерсть. Доза, вводимая внутрикожно в каждый подопытный участок, составляла 0,1 мл. Для всех аппликаций использовали кусочки фильтровальной бумаги, пропитанные исследуемым материалом, которые прикладывали на выстриженные участки кожи и фиксировали бинтом вокруг тела животного. Каждому животному в выстриженные участки кожи делали 3 парных внутрикожных инъекции, по 0,1 мл следующих растворов. 1-й раствор для опытных животных - смесь адьюванта Фрейнда с физиологическим раствором 1:1, контрольным животным – физиологический раствор. 2-й раствор для

опытных животных – «опытный образец», контрольным животным – физиологический раствор. 3-й раствор для опытных животных - смесь «опытного образца» с адьювантом Фрейнда 1:1, контрольным животным – смесь физиологического раствора с адьювантом Фрейнда 1:1.

Через 7 дней после внутрикожных инъекций начинают накожные аппликации препарата на спину в области лопаток каждого животного, используя для этого пропитанные препаратом кусочки фильтровальной бумаги размером 20\*40 мм, которые фиксируют бинтом. Повязку и кусочки фильтров удаляют через 48 ( $\pm 2$ ) часов. Контрольным животным делают тоже самое, но вместо препарата кусочки фильтров пропитывают физиологическим раствором. Затем через 14 дней после фазы местного воздействия проводят провокационную пробу препарата с подопытными и контрольными животными. Для этого делают аппликацию препарата на кожу бока каждого животного, используя кусочки фильтра пропитанного препаратом, которые фиксируют повязкой. Повязку и кусочки фильтров снимают через 24 часа. Поверхность участков осматривают через 24, 48 и 72 часа после снятия повязки. Описывают и оценивают степень кожной реакции.

### **Результаты исследований.**

Исследование острой токсичности. В результате проведенных исследований установлено, что средство предназначенное для лечения и профилактики мочеполовой системы при назначении внутрь, даже в максимально возможной для внутреннего применения дозе 0,5 мл для мышей, в течение всего периода наблюдений не вызывало гибели и острой интоксикации подопытных животных. У животных не отмечено отрицательных явлений в поведении, рефлексы сохранялись. По истечении срока наблюдений подопытных животных подвергли эвтаназии, вскрыли с проведением патологоанатомического исследований внутренних органов, при этом выраженных патологических изменений не обнаружили (табл.1).

**ТАБЛИЦА 1 – РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОСТРОЙ  
ТОКСИЧНОСТИ ПРЕПАРАТА УРИТОСОМ ПРИ ОДНОКРАТНОМ  
ПЕРОРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ**

Группы	Вид животных	Количество животных, гол	Дозы препарата		Из общего количества животных в группе	
			на 1 животное, мл	мл/кг	выжило, гол	пало, гол
1 группа	Белые мыши	11	0,1	5,0	11	0
2 группа	Белые мыши	11	0,3	15,0	11	0
3 группа	Белые мыши	11	0,5	25,0	11	0
Контроль	Белые мыши	11	-	-	11	0

Исследование субхронической и хронической токсичности. В течение всего периода наблюдений, как в опытной, так и в контрольной группе гибели и острой интоксикации животных не регистрировалось, также не отмечено отрицательных явлений в поведении, рефлексy сохранялись. Животные поедали корм, аналогично животным контрольной группы.

При патологоанатомическом изучении внутренних органов белых мышей каких-либо изменений в их структуре не наблюдалось. Расположение внутренних органов было правильным. Просвет трахеи и бронхов свободен. Ткань легких розового цвета. Слизистая оболочка желудка и кишечника серо-розового цвета без изъязвлений и кровоизлияний. Капсула почки легко снималась, мозговое и корковое вещество хорошо различимы на разрезе. Следовательно, препарат уритосом по степени воздействия на организм теплокровных животных относится к веществам малоопасным (4 класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76).

Изучение раздражающего действия «опытного образца» проводили в двух сериях опытов. В первой серии опыта раздражающее действие определяли методом конъюнктивальных проб. Исследование проводили на кроликах, которым на конъюнктиву под верхнее веко правого глаза однократно нанесли одну каплю испытуемого средства (левый глаз служил

контролем – 1 каплю стерильного изотонического раствора натрия хлорида). Сразу после закапывания исследуемого средства в глаз не наблюдалось покраснения (гиперемии) конъюнктивы, слезотечения и не отмечали помутнения роговицы, радужная оболочка без видимых изменений, хемоз (отек конъюнктивы) отсутствовал. Через 24-48 часов проводили повторное исследование глаз у животных, которое также не выявило помутнений роговицы, радужная оболочка без видимых изменений, хемоз (отек конъюнктивы) отсутствует.

Во второй серии опыта раздражающее действие опытного образца определяли методом накожных аппликаций. Исследование проводили на морских свинках, которым на протяжении 4 недель 5 раз в неделю изучаемое средство наносили на боковую поверхность туловища. После 10 накожных аппликаций проводилось тестирование участка кожи, на который наносилось изучаемое средство. Реакции кожи на изучаемое средство не наблюдалось. Число накожных аппликаций довели до 20. После 20 накожных аппликаций изучаемого средства положительных реакций кожи (эритема, пузырь, микровезикулы) не выявлено. Толщина кожной складки на месте нанесения препарата не увеличилась от исходного состояния.

Изучение сенсibilизирующего действия препарата определяли методом максимального сенсibilизирующего воздействия. Исследование проводили на морских свинках, которым в выстриженные участки внутрикожно инъецировали по 0,1 мл растворов: опытным животным смесь адъюванта Фрейнда с физиологическим раствором в соотношении 1:1, исследуемый препарат и смесь адъюванта Фрейнда с препаратом в соотношении 1:1. Контрольным животным – физиологический раствор и смесь физиологического раствора с адъювантом Фрейнда в соотношении 1:1. После чего через 7 дней подопытным животным применяли аппликации с препаратом, а контрольным животным с физиологическим раствором на протяжении 48 часов. Через 14 дней проводили провокационную пробу препарата с под-

опытными и контрольными животными, делая аппликации препарата на кожу бока каждого животного и фиксируя повязкой на 24 часа. Спустя 24, 48 и 72 часа после провокационной пробы и снятия повязки положительных реакций кожи (отек, эритема, пузырь) не выявлено.

Таким образом, препарат не обладает раздражающим и сенсибилизирующим воздействием на ткани в зоне его применения.

**Выводы.** При определении острой, субхронической и хронической токсичности препарата уритосом, предназначенного для лечения и профилактики мочеполовой системы установлено, что он относится к малотоксичным препаратам (4 класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76). Препарат не обладает раздражающим и сенсибилизирующим воздействием на ткани в зоне его применения.

**Рекомендации.** Препарат уритосом при разных путях применения является малотоксичным и может быть рекомендован для клинических исследований.

#### Список литературы:

1. Володина, Ю.В. Лечение и профилактика мочекаменной болезни котов на базе ветеринарной станции города-курорта Анапа/ Ю.В. Володина, Ю.В. Козлов // Научное обеспечение агропромышленного комплекса: сборник статей по материалам 71-й научно-практической конференции студентов по итогам НИР за 2015 год. – Краснодар, 2016. – С. 78-82.
2. Шевчук, Я.М. Лечебно-профилактическая эффективность применения фитопрепарата «Кот Эрвин» в сочетании с диетотерапией при уролитиазе котов / Я.М. Шевчук, М.Н. Лифенцова // Научное обеспечение агропромышленного комплекса: сборник статей по материалам IX Всероссийской конференции молодых ученых. – Краснодар, 2016. – С. 179-181.

#### References

1. Volodina, Ju.V. Lechenie i profilaktika mochekamennoj bolezni kotov na baze veterinarnoj stancii goroda-kurorta Anapa/ Ju.V. Volodina, Ju.V. Kozlov // Nauchnoe obespechenie agropromyshlennogo kompleksa: sbornik statej po materialam 71-j nauchno-prakticheskoj konferencii studentov po itogam NIR za 2015 god. – Krasnodar, 2016. – S. 78-82.
2. Shevchuk, Ja.M. Lechebno-profilakticheskaja jeffektivnost' primenenija fitopreparata «Kot Jervin» v sochetanii s dietoterapiej pri urolitiazе kotov / Ja.M. Shevchuk, M.N. Lifencova // Nauchnoe obespechenie agropromyshlennogo kompleksa: sbornik statej po materialam IX Vserossijskoj konferencii molodyh uchenyh. – Krasnodar, 2016. – S. 179-181.