Доклинические исследования препарата Уроцистон Preclinical drug Urotsiston research

Глущенко С.Г.
г. Краснодар

DOI CrossRef: 10.30917/ATT-VK-1814-9588-2018-6-20
УДК 619:615.2

Ключевые слова: цистит у кошек, коты, мочевого пузыря, препараты при цистите.

Key words: cystitis at cats, cats, a bladder, drugs at cystitis

Резюме. Существующие схемы профилактики и лечения цистита, которое не всегда оказываются эффективным и является крайне непростой задачей. Длительные курсы антимикробной терапии в субингибирующих дозах имеют положительный эффект лишь во время лечения, после прекращения терапии вновь отмечаются частые рецидивы инфекции. Более того, такая тактика ведет к развитию резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам. На кафедре терапии и фармакологии Кубанского ГАУ разработан препарат Уроцистон на основе гликозамина. В результате проведенных токсикологических исследований препарата было установлено отсутствие гибели лабораторных животных. Препарат относится к веществам малоопасным (4 класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76). После токсикологических исследований нами была проведена эвтаназия 5 животных для изучения патологических изменений внутренних органов и установлено, что у крыс опытных групп каких-либо изменений в их структуре органов 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 препарат не оказывает отрицательного действия

на функциональную деятельность внутренних органов и не обладает раздражающим и сенсibiliзирующим воздействием на ткани в зоне его применения.

Summary. The existing schemes of prophylaxis and treatment of cystitis which not always are effective and is extremely difficult task. Long courses of antimicrobial therapy in the subinhibiting doses have positive effect only during treatment, after the therapy termination a frequent recurrence of an infection becomes perceptible again. Moreover, such tactics leads to development of resistance of microorganisms to germicides. At department of therapy and pharmacology of the Kuban State Agrarian University the drug Urotsiston on the basis of a glikozamin is developed. As a result of the conducted toxicological researches of drug the lack of death of laboratory animals was established. Drug belongs to substances low-dangerous (the 4th class of danger in accordance with GOST 12.1.007-76). After the toxicological researches we carried out an euthanizing of 5 animals for studying of pathological changes of internals and is established that at rats of experienced groups of any changes in their structure of organs wasn't observed. The locating of internals was correct. The lumen of a trachea and bronchi is free. Tissue of lungs of pink color. The mucosa of a stomach and an intestine of gray-pink color without expressions and hemorrhages drug has no negative effect on functional activity of internals and doesn't possess the irritating and sensitizing impact on tissues in a zone of its use.

Введение

Заболевания нижних отделов мочевыводящих путей у мелких домашних животных, особенно кошек, занимают ведущее место среди незаразной патологии и в условиях мегаполиса составляют от 7,7 % до 11 % [1,2,3].

Причиной данного заболевания может быть избыток в рационах фосфора и магния, ожирение, врожденная и приобретенная энзимопатия, приводящая к нарушению обмена веществ в почках и образованию камней. Важную роль в развитии заболевания играют воспалительные процессы в почках и мочевыводящих путях, скудное поение животных, состав питьевой воды (предположительно, повышенное содержание кальция). Различают экзогенные и эндогенные факторы возникновения болезни. [3].

Существующие схемы профилактики и лечения цистита, которое не всегда оказываются эффективным и является крайне непростой задачей. Длительные курсы антимикробной терапии в субингибирующих дозах имеют положительный эффект лишь во время лечения, после прекращения терапии вновь отмечаются частые рецидивы инфекции [4]. Более того, такая тактика ведет к развитию резистентно-

Авторы / Authors

Глущенко С.Г., аспирант, кафедра терапии и фармакологии, therap-farm@kubsau.ru

Коба И.С., доктор ветеринарных наук, заведующий кафедрой терапии и фармакологии, therap-farm@kubsau.ru;

Козлов Ю.В., кандидат ветеринарных наук, доцент кафедры терапии и фармакологии, therap-farm@kubsau.ru;

ФГБОУ ВО "Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина"

Glushchenko S.G., Koba I.S., Kozlov Yu.V.

сти микроорганизмов к антимикробным препаратам [5].

Следовательно, необходимо более глубокое изучение вопросов этиологии, патогенеза, дифференциальной диагностики и адекватного терапевтического воздействия на организм пациента. Мало освещены аспекты терапии.

Цель данной работы изучить токсикологические, свойства разработанного на кафедре терапии и фармакологии Кубанского ГАУ препарата Уроцистон на основе гликозамина.

Материалы и методы

Острую токсичность изучали на крысах согласно ГОСТ ИСО 10993-11 2009. В опыте было задействовано 60 крыс, массой 150-200 г. В каждой группе содержалось по 6 самцов и 6 самок.

Животным первой группы вводили препарат Уроцистон перорально в максимально допустимой дозе 50мл/кг, второй группе – 25 мл/кг. Третья группа была контрольная. Крысам вводили физиологический раствор натрия хлорида в дозе 50мл/кг. Крысам всех групп лекарственные средства вводили при помощи зонда однократно. За животными вели наблюдение в течение 7 дней, обращая внимание на следующие клинические признаки:

– затруднение, остановка, учащение дыхания, выделение из нозовых ходов, цианоз;

– повышенная или пониженная сонливость, потеря равновесия, потеря чувствительности, прострация, тремор; клонические, тонические конвульсии;

– световой рефлекс, рефлекс испуга;

– слезотечение, конъюнктивит, ирит и д.р.

Хроническую токсичность проводили на крысах согласно руководству экспериментального (доклинического) изучения новых фармакологических веществ под общей редакцией Р.У. Хабриева. Для этого было сформировано 3 группы по 20 крыс в каждой группе.

Препарат Уроцистон задавался крысам перорально в течение 14 дней в дозах 25мл/кг и 50мл/кг животным первой и второй групп. Крысы третьей группы служили контролем, им перорально вводили физиологический раствор натрия хлорида в дозе 25мл/кг. Затем за животными вели наблюдение в течение 7 дней, обращая внимание на общее состояние животных. После окончания введения фармакологического вещества проводится полное обследование животных, а в частности с использованием гематологических, биохимических и физиологических тестов

Биохимические исследования сыворотки крови проводили по следующим показателям: глюкоза, мочевины, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, Са, Р, общий белок и д. р.

Исследование проводили на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Sinnova.

Собственные исследования

В результате проведенных лабораторных исследований нами было установлено отсутствие гибели лабораторных животных. Однако, после введения у опытных животных после введения препарата (в течение 15–30 минут) отмечали угнетение. Которое мы связываем с насильственным введением значительного количества препарата, которое характеризовалось понижением подвижности, а также вялостью. В последующем активность животных восстанавливалась. Введение контрольным животным такого же объема 0,9% раствора NaCl вызывало аналогичную картину.

Таблица 1 - Влияние препарата на биохимические показатели крови

Показатели	Контрольная группа n=6	Опытная Группа n=6
Общий белок, г/л	73,32±2,62	72,66±2,01
ЩФ, Ед/л	757,08±186,6	1063,24±43,5
Глюкоза, ммоль/л	8,12±2,0	7,3±1,3
АЛТ, Ед/л	136,56±27,2	139,06±13,3
АСТ, Ед/л	253,86±39,9	232,74±29,6
Мочевина ммоль/л	5,8±1,6	6,1±1,9
Креатинин, мкмоль/л	85,48±9,5	119,62±25,4
Кальций, ммоль/л	0,98±0,19	1,42±0,31
Фосфор, ммоль/л	2,52±0,1	2,8±0,2

Хроническую токсичность изучали также на крысах.

В течение всего периода наблюдения за крысами опытных и контрольной группы нами было отмечено, что признаков учащения, затруднения и остановки дыхания не отмечалось. Также не было выявлено выделений из нозовых ходов и цианоза слизистых повышенной либо пониженной сонливости. У животных был сохранен световой. Не отмечали потери равновесия, чувствительности, прострации, тремора, а также клонических и тонических конвульсий. В рамках клинических наблюдений не были зафиксированы изменения веса тела и веса органов

После токсикологических исследований нами была проведена эвтаназия 5 животных для изучения патологических изменений внутренних органов.

В результате нами было установлено, что у крыс опытных групп каких-либо изменений в их структуре органов 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.

Следовательно, разработанное средство по степени воздействия на организм теплокровных животных относится к веществам малоопасным (4 класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76).

Однако, опираясь на литературные данные IshiharaM, InouyeTetal,1996; MoritaH, KawakamiY, ShimomuraK, SunagaM,1991; YamamotoH, NishimuraK, Satol, 2003 нам известно, что LD₅₀ гиалуроновой кислоты составляет 1000 мг/кг.и данное вещество также относится к веществам малоопасным (4 класс опасности). Также нами были проведены опыты по определению влияния препарата на биохимическую картину крови крыс.

Анализируя данные таблицы, мы отметили, определенные не достоверные изменения в показателях крови. Таким образом, препарат не оказывает отрицательного действия на функциональную деятельность внутренних органов.

В ходе исследования раздражающего действия методом кожных аппликаций не отмечалось у подопытных животных образования эритемы и отека кожи, в результате чего, индекс первичного раздражения равен нулю.

Изучение сенсибилизирующего действия препарата методом максимального сенсибилизирующего воздействия, которое проводили на морских свинках, показало отсутствие спустя 24, 48 и 72 часа после провокационной пробы положительных реакций кожи (отек, эритема, пузырь).

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

Литература

1. Байбридж Дж. Нефрология и урология собак и кошек/Дж. Байбридж, Д. Эллит. - Аквариум БУК,2003. - 272 с.
- 2.Коба И.С. Анализ проявлений мочекаменной болезни у кошек //И. С. Коба М. Н. Лифенцова, Е. Н. Новикова, С. Г. Глушенко // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. 2018. № 135. С. 147-157.
- 3.Медведева М.А. Клиническая ветеринарная лабораторная диагностика. Справочник для специалистов/ М. А. Медведева. -М,2008. - 416 с.
4. Wagenlehner F.M, Weidner W., Naber K.G. Emerging drugs for bacterial urinary tract infections // Expert Opin. Emerg. Drugs 2005.Vol. 10.P. 275298.
5. Raz R., Chazan B., Kennes Y.Empiric use of trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) in the treatment of women with uncomplicated urinary tract infections, in a geographical area with a high prevalence of TMP-SMX-resistant uropathogens // Clin. Infect. Dis. 2002.Vol. 34.P. 11651169.
- 6 Ishihara M, Inouye T, Ishihara Y, Sakata T, Ichikawa A, Funahashi N, Kato T, Takahashi T, Horie K: Toxicity study on sodium hyaluronate (Naha) in rats by repeated oral administration for 90 days followed by a 28-Day recovery study. Pharmacometrics 1996, 51(2):97-113 (in Japanese).
- 7 Morita H, Kawakami Y, Shimomura K, Sunaga M: Acute toxicity study of sodium hyaluronate(SL-1010) in rats and dogs. JpnPharmacolTher 1991, 19(1):13-18 (in Japanese).