

На правах рукописи

*Ильнур*

**ГАЗЕЕВ ИЛЬНУР АХМЕТОВИЧ**

**ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА  
АРБУЗНОГО МАСЛА И ЕГО ПРЕПАРАТОВ**

16.00.04 – Ветеринарная фармакология с токсикологией

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата ветеринарных наук



003487529

Казань – 2009

Работа выполнена в Федеральном государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана»

Научный руководитель – доктор ветеринарных наук, профессор  
**Набиев Фанис Галинурович**

Официальные оппоненты: доктор ветеринарных наук, профессор  
**Новиков Валерий Александрович**

кандидат биологических наук, доцент  
**Каримова Руфия Габделхаевна**

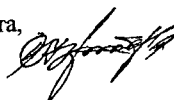
Ведущее учреждение – **ФГОУ ВПО «Чувашская государственная сельскохозяйственная академия»**

Защита состоится 29 декабря 2009 г. в 14<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета Д 220.034.02 при ФГОУ ВПО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана» (420074, г. Казань, ул. Сибирский тракт 35).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГОУ ВПО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана».

Автореферат разослан «26» ноябрь 2009 г. и размещён на официальном сайте [www.ksavm.senet.ru](http://www.ksavm.senet.ru)

Учёный секретарь диссертационного совета,  
доктор биологических наук, доцент



Н.Н. Мухаметгалиев

## 1 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**1.1 Актуальность темы.** Лекарственные растения оказывают на организм более мягкое и многостороннее действие и, как правило, не вызывают отрицательных побочных эффектов и различного рода осложнений (Б.М. Авакьянц, 2004; К.С. Маловастый, 2007; М.И. Маркова, Ф.Г. Набиев и др., 2006, 2007). Такое многогранное действие растений на организм животных и человека обуславливается, во многом, содержанием в их составе биологически активных веществ (С.Я. Соколов, 1990; Б.П. Суханов, 2004; В.А. Тутельян, 2005).

Одним из биологически активных веществ (парафармацевтиков) является *арбузное масло*, получаемое из семян арбузов. Установлено, что арбуз не имеет себе равных в растительном мире по содержанию фолиевой кислоты, полиненасыщенных жирных кислот, витамина Е, которые активно участвуют в процессах кроветворения и влияют на сохранение тонкого равновесия химических процессов, происходящих в живом организме (Х.Х. Халматов, 1964; Г.П. Яковлев, К.Ф. Блюнова, 1999).

Арбузное масло в народной медицине рекомендуется при цистите, уретрите, хроническом гломерулонефрите, пиелонефрите, почечнокаменной и других болезнях (Ю.Г. Аляев, 2004, 2006). Действие и применение арбузного масла в ветеринарии мало изучено.

Одной из серьёзных проблем, с которыми очень часто приходится сталкиваться ветеринарным специалистам, работающими с мелкими животными, является мочекаменная болезнь. Это достаточно распространенная патология органов мочевой системы животных. Чаще регистрируется у кошек, пушных зверей и собак (З.С. Вайнберг, 1971; В.И. Астраханцев, 1978; Л.В. Кузнецов, 1999; Г.Г. Щербаков, А.В. Коробов, 2002; Е.М. Козлов, 2002).

В связи с этим, изучение фармако-токсикологических свойств арбузного масла и возможности применения на его основе препарата «Уромелонола» при мочекаменной болезни кошек представляется весьма актуальным.

**1.2 Цель и задачи исследований.** Целью наших исследований явилась фармако-токсикологическая оценка арбузного масла и разработка наиболее эффективной прописи лекарственного препарата на его основе при лечении кошек, больных мочекаменной болезнью. В связи с этим были поставлены следующие задачи:

1. Оценить острую и хроническую токсичности, местно-раздражающее действие, эмбриотоксическое и тератогенное влияние арбузного масла;
2. Определить влияние арбузного масла на изолированные сердце и сосуды лапок озёрных лягушек;
3. Провести оценку мочегонного и литолитического (in vitro) действия арбузного масла и создать пропись лекарственного препарата на его основе;
4. Установить влияние «Уромеланола» на морфологические и биохимические показатели крови и на физико-химические свойства мочи кошек, больных мочекаменной болезнью.

**1.4 Научная новизна.** Впервые изучены параметры острой и хронической токсичности, раздражающие, эмбриотоксические и тератогенные свойства арбузного масла. Исследовано влияние арбузного масла на изолированные органы хладнокровных животных. Установлено мочегонное и литолитическое действия арбузного масла. Разработан новый эффективный препарат – «Уромеланола» и доказана его эффективность при лечении мочекаменной болезни кошек. Изучено влияние «Уромеланола» на морфологические, биохимические показатели крови и на физико-химические свойства мочи при мочекаменной болезни котов. На основании проведённых исследований нами было разработано и утверждено Главным управлением ветеринарии Республики Татарстан «Временное наставление» по применению «Уромеланола» для лечения кошек, больных мочекаменной болезнью (от 3 июля 2009 года).

**1.5 Практическая ценность работы.** Проведены доклинические испытания, подтвердившие безвредность арбузного масла, его мочегонные и литолитические свойства. Разработан и внедрён в практику новый препарат на основе арбузного масла – «Уромеланола» для лечения и профилактики кошек,

больных мочекаменной болезнью. Предложена схема лечения мочекаменной болезни кошек с применением «Уромеланола», которая используется в ветеринарных клиниках Казани.

**1.6 Апробация работы.** Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на ежегодных заседаниях Учёного совета ФГОУ ВПО «Казанской государственной академии ветеринарной медицины» (2007-2009); Международной научно-практической конференции «Аграрная наука и образование на современном этапе развития: Опыт, проблемы и пути их решения» (Ульяновск, 2009); Всероссийской научно-практической конференции «Современные достижения ветеринарной медицины и биологии – в сельскохозяйственное производство» (Уфа, 2009); Всероссийской научно-практической конференции «Современные тенденции развития ветеринарной медицины и инновационные технологии в ветеринарии и животноводстве» (Казань 2009); II-ом съезде ветеринарных фармакологов и токсикологов России «Современные проблемы ветеринарной фармакологии и токсикологии» (Казань, 2009).

**1.7 Публикации результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 6 научных работ в рамках научно-практических конференций, в том числе три статьи в ведущем рецензируемом издании, определённом Высшей аттестационной комиссией РФ.

**1.8 Основные положения, выносимые на защиту:**

– Арбузное масло является безвредным малотоксичным препаратом, не обладающим кумулятивным действием;

– Арбузное масло в разведении 1:10 и 1:20 уменьшает амплитуду и силу сердечных сокращений лягушек на 45,2 % и 22,9 %, соответственно. Арбузное масло в разведении 1:10; 1:20 вызывает расширение просвета изолированных сосудов лапок озёрных лягушек на 46 % и 23 %, соответственно;

– арбузное масло обладает мочегонным и литолитическим (in vitro) действиями;

– «Уромелонол» полностью восстанавливает морфологические, биохимические показатели крови и физико-химические свойства мочи кошек, больных мочекаменной болезнью к физиологическим показателям;

### **1.9 Объём и структура диссертации.**

Работа изложена на 117 страницах компьютерного текста и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследований, результаты собственных исследований, обсуждение результатов исследований, выводы, практические предложения, список использованной литературы, приложения. Работа иллюстрирована 15 таблицами и 12 рисунками. Список литературы включает 178 источников, в том числе 63 иностранных.

## **2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Исследования проводились в соответствии с планом научных работ академии в период с 2006 по 2009 годы. Работу осуществляли на кафедре фармакологии и токсикологии имени Н.А. Сошественского ФГОУ ВПО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана», в ветеринарных клиниках городов Волжска, Зеленодольска, Ижевска и Казани, в лечебно-консультативном центре ФГОУ ВПО «КГАВМ».

Арбузное масло приобретали в компаниях следующих производителей: ООО «Рось» (Россия, г. Новосибирск); ООО ТПК «Ароматы Жизни» (Россия, г. Москва).

Исследования проводились на белых беспородных крысах, мышах, кроликах; озёрных лягушках; кошках и собаках.

Эксперименты на животных проводились с учётом суточных и сезонных ритмов преимущественно в осенне-зимний период, а убой и взятие материалов на исследование осуществлялись в полуденные часы. Все животные содержались в стандартных условиях вивария при температуре 18-20 °С со свободным доступом к воде. Кормление крыс, мышей и кроликов производили один раз в сутки, а за 12 часов до начала экспериментов они лишались корма. В ходе опытов обязательным условием было гуманное обращение с животными. Убой животных осуществляли под эфирным наркозом.

Определение острой и хронической токсичности, отдалённых последствий (тератогенность, эмбриотоксичность) и раздражающего действия арбузного масла проводили согласно «Методическим указаниям по определению токсических свойств препаратов, применяемых в ветеринарии и животноводстве» (М.Л. Беленький, 1963; О.Н. Елизарова, 1974; А.Д. Третьяков, 1988). В опыте были использованы белые беспородные мыши, крысы и кролики, которых содержали согласно рекомендациям (Ф.В. Андронов, 1981; В.П. Западнюк, И.П. Западнюк и др., 1974, 1983; Г. Гасспер, 2004 и др.).

Влияние арбузного масла на хроническую токсичность изучали на белых крысах путем введения препарата внутривенно в дозе 5 мл на одно животное. Вводимый объем является максимально допустимой дозой для белых крыс массой 250 – 300 г. Перед экспериментом определяли первоначальную массу каждого животного, затем вводили масло. Повторные измерения проводили на 10; 20; 30 дни опыта, оценивая общее состояние и прирост массы тела животных.

Влияние различных концентраций арбузного масла на изолированные сердце и сосуды лапок озёрных лягушек изучали, используя аппарат Березина (Н.И. Шарапов, 1952).

Эмульсию готовили согласно ГФ XI и ГФ XII. В качестве эмульгатора использовали 2 %-ную крахмальную слизь. Крахмальную слизь готовили из 1 части крахмала, 4 частей холодной воды и 45 частей горячей воды. При этом 1 часть крахмала смешивали с 4 частями холодной воды и затем добавляли 45 частей горячей воды. Эту смесь при постоянном помешивании на огне доводили до появления пузырьков (кипения) и кипятили 3-5 минут (М.И. Рабинович, 2003; Ф.Г. Набиев, 2008).

Эмульсию из арбузного масла готовили путём тщательного смешивания остывшей 2 % крахмальной слизи с маслом в соотношении 1:10; 1:20 и 1:50. Раствор Рингера для хладнокровных животных и эмульсию из арбузного масла готовили в день проведения опытов.

При определении растворимости мочевых камней использовали оксалатные и фосфатные уролиты. Перед опытами измеряли их массу на аналитических весах. Затем в течение 10 дней камни выдерживали в различных концентрациях арбузного масла и вновь определяли их массу (М.И. Маркова, Ф.Г. Набиев, 2006, 2007).

Влияние арбузного масла на суточный объём мочи определяли на 18 белых крысах обоего пола. Всех крыс перед началом опыта содержали в большой воронке с сетчатым дном в течение недели для адаптации. Сверху воронку накрывали металлической сеткой, на которой закрепляли сосуд с водой (для свободного водопоя) и подавали корм. Арбузное масло вводили непосредственно в ротовую полость. Для этого применяли одноразовые шприцы для инъекций. Для каждой крысы использовали свой шприц. При введении препарата животное прижимали к груди, левой рукой захватывали шкуру на затылке, а животное отводили вверх. Зафиксировав, таким образом, крысу в рот вводили арбузное масло (О.Н. Елизарова, 1974).

Вначале определяли суточный объём мочи в норме, после этого в течение 7 дней задавали арбузное масло в различных дозах для каждой группы животных (1350 мг/кг; 2270 мг/кг и 4550 мг/кг). По истечении 7 дней анализировали характер изменения объёма мочи и делали соответствующие выводы.

Влияние разработанного препарата на основе арбузного масла на морфологические показатели изучали на больных мочекаменной болезнью котам. Кровь для морфологических и биохимических исследований брали из бедренной артерии и наружных вен голени, соблюдая правила асептики и антисептики. Количество форменных элементов крови (эритроцитов, лейкоцитов) определяли, используя камеру Горяева (И.П. Кондрахин, 1985; Г.А. Симонян, 1995). Гемоглобин определяли гематиновым методом Сали в гемометре ГС-3. Лейкоцитарную формулу выводили общепринятыми методами (В.А. Четкин, 1980; И.П. Кондрахин, 1985). Для получения сыворотки кровь брали в стерильные пробирки без антикоагулянта, выдерживали несколько часов в термостате при температуре 37 °С, после чего свернувшуюся кровь отделяли



от стенки пробирки стеклянной палочкой. Отделившуюся сыворотку отсасывали пипеткой и сливали в другую стерильную пробирку для биохимических исследований (мочевина, креатинин, общий белок, альбумины, щелочная фосфатаза).

Биохимические исследования сыворотки крови проводились на биохимическом анализаторе «Stat Fax 3300» (Awareness Technology Inc., США), с использованием реактивов компании ООО «ВитаЛаб» (г. Санкт-Петербург, Россия).

Влияние разработанного препарата на основе арбузного масла на физико-химические свойства мочи изучали на кошках. Физико-химический анализ мочи проводили визуально, органолептически и при помощи тест полосок для исследования мочи DEKA PHAN LEUCO. Мочевой осадок исследовали визуально под малым и большим увеличением микроскопа (x80; x400). Для этого предварительно полученную мочу центрифугировали 10 минут при 1500 оборотов в минуту. Надосадочную жидкость удаляли, а осадок помещали на предметное стекло, покрывали покровным стеклом и исследовали под микроскопом (Г.Я. Стриха, 2004; Б.В. Уша, 2004). При этом учитывали размер и количество кристаллов осадка мочи до и после применения препарата (М.И. Маркова, Ф.Г. Набиев, 2006, 2007).

Статистическую обработку материала осуществляли пакетом прикладных программ Microsoft Excel 2007 на PC AMD Atlon XP 1900. Достоверность устанавливали по методу Стьюдента-Фишера с вычислением средней арифметической ошибки критерия Стьюдента ( $p$ ). При этом различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . При определении эффективной дозы арбузного масла использовали метод Литчфилда-Уилкинсона (И.А. Плохинский, 1970, 1980; Г.Ф. Лактин, 1990; Р.Х. Тукшаитов, 2001).

## **3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **3.1 Токсикологические свойства арбузного масла**

При изучении токсических свойств арбузного масла в опытах на белых мышцах и крысах мы установили, что однократное введение максимально

допустимых доз (1 и 5 мл соответственно) арбузного масла не вызывало гибели и какие-либо нарушения со стороны общего состояния животных. При вскрытии животных контрольной и опытной групп патологических изменений внутренних органов не было выявлено. Поскольку дозы 1 и 5 мл являются максимально вводимыми при внутрижелудочном введении соответственно белым мышам (массой 18-22 г) и белым крысам (массой 250-300 г), то большие дозы препарата ввести не удалось. Вследствие этого невозможно определить полулетальную дозу ( $LD_{50}$ ).

В результате изучения хронической токсичности арбузного масла было установлено, что применение крысам препарата в дозе 0,5 мл (1800 мг/кг) один раз в сутки в течение 30 дней не вызывало какие-либо нарушения со стороны общего состояния животных, стимулировало прирост массы тела белых крыс, улучшало их рост и развитие.

Проведенные исследования крови показали, что существенной разницы у крыс контрольной и опытной групп в морфологических показателях не выявлено. В конце эксперимента из каждой группы животных были убиты по 5 крыс, для выявления патологических изменений в органах и тканях. При вскрытии у животных контрольной и опытной групп видимых изменений внутренних органов не наблюдали. Слизистая оболочка желудка и кишечника была без кровоизлияний и некрозов. Почки и печень без видимых изменений.

При определении раздражающего действия арбузного масла на кожу и кожные покровы белых крыс установили, что при аппликации масла в течение 30 дней изменения со стороны кожи и волосяного покрова не наблюдались. Исследования по изучению раздражающего действия на слизистые оболочки глаз кроликов показали, что арбузное масло не вызывало каких-либо патологических изменений. А, следовательно, не оказывало раздражающего действия на слизистые оболочки глаза.

При определении эмбриотоксического и тератогенного действия арбузного масла были использованы беременные самки белых крыс. Им в течение всего периода беременности вводили арбузное масло. Во время наблюдения за

клиническим состоянием самок никаких изменений не было отмечено. На протяжении всего опыта, как в контрольных, так и в опытных группах летальных исходов не наблюдали. При вскрытии самок на 20 день беременности мёртвых плодов, как в опытной, так и в контрольной группах не было обнаружено. После родов кормление и уход за потомством в обеих группах был одинаковым. Сохранность приплода в течение 30 дней была 100%.

При изучении тератогенного действия арбузного масла методом Вильсона и Даусона (А.Д. Третьяков, 1988) (исследование внутренних органов и скелета эмбрионов) аномалий развития и уродств, как в опытной, так и в контрольной группах не наблюдали. Следовательно, арбузное масло не обладает эмбриотоксическим и тератогенным действиями.

Таким образом, применение арбузного масла не вызывает раздражающего и кожно-резорбтивного действия, так как оно не обладает токсическими свойствами и по ГОСТу – 12.1.007.76 его токсичность может быть отнесена к IV классу опасности химических веществ – незначительно опасные вещества. Полученные на опытах данные позволяют отнести арбузное масло к безвредным малотоксичным препаратам, не обладающим кумулятивным действием.

### **3.2 Действие арбузного масла на изолированные органы озёрных лягушек**

В опытах на изолированном сердце озёрных лягушек (*Rana ridibunda*) установили, что при пропускании через их сердце эмульсии арбузного масла в разведении 1:50 не оказывало влияния на работу сердца. При пропускании арбузного масла через изолированное сердце лягушки в разведении 1:20 наблюдали достоверное уменьшение амплитуды и силы сердечных сокращений на 22,9 %. Однако частота сердечных сокращений не изменялась. После промывания раствором Рингера амплитуда сердечных сокращений восстанавливалась до первоначальных значений в течение 1-2 минут.

При пропускании эмульсии в разведении 1:10 регистрировали достоверное уменьшение амплитуды сердечных сокращений на 45,2 %. Частота сердечных сокращений не изменялась. После промывания раствором Рингера амплитуда

сердечных сокращений восстанавливалась до первоначальных значений в течение 2-3 минут. При отмывании питательной жидкостью амплитуда и сила сердечных сокращений восстанавливались полностью. Это указывает на то, что арбузное масло не обладает кумулятивными свойствами и не является токсичным препаратом для изолированного сердца лягушки (И.Е. Мозгов, 1985; Ф.Г. Набиев, Р.Н. Ахмадеев, 2000; М.И. Рабинович, 2003, 2006; В.Г. Скопичев, 2008 и др.).

Такое влияние на сердце, вероятно, оказывают компоненты арбузного масла (соли калия, кальция, магния и др.), которые влияют на периферические синапсы блуждающих нервов, оканчивающиеся в сердечной мышце, и усиливают выделение медиатора (ацетилхолина), который вызывает ослабление работы сердца (И.Е. Мозгов, 1985; Ф.Г. Набиев, Р.Н. Ахмадеев, 2000; М.И. Рабинович, 2003, 2006; В.Г. Скопичев, 2008 и др.).

В опытах на изолированных сосудах лапок лягушек мы исследовали влияние различных разведений арбузного масла на их пропускную способность. При перфузии раствора Рингера через изолированные сосуды лапок лягушек вытекало в среднем  $79,2 \pm 11,7$  капель за одну минуту. После пропускания арбузного масла в разведении 1:10 вытекало в среднем  $115,7 \pm 5,9$  капель за одну минуту, что больше первоначальных показателей на 46 %. После промывания питательной жидкостью просвет изолированных сосудов лапок лягушек восстанавливался в течение 8-10 минут.

Достоверное увеличение количества капель, вытекающих из сосудов изолированных лапок лягушек, наблюдали при перфузии арбузного масла в разведении 1:20. Так, при пропускании эмульсии 1:20 через изолированные сосуды за одну минуту вытекало в среднем  $97,6 \pm 9,2$  капель, что больше первоначальных показателей на 23 %. После промывания питательной жидкостью просвет изолированных сосудов восстанавливался к исходным значениям в течение 5-7 минут.

При перфузии арбузного масла в разведении 1:50 за одну минуту вытекало в среднем  $79,6 \pm 11,5$  капель, что немного больше первоначальных показателей – на 0,5 %.

Сосудорасширяющий эффект, очевидно, связан с влиянием действующих начал арбузного масла на холинорецепторы гладкой мускулатуры стенки сосудов (Д.К. Червяков, 1977; И.Е. Мозгов, 1985; Ф.Г. Набиев, Р.Н. Ахмадеев, 2000; М.И. Рабинович, 2003, 2006). Такое влияние арбузного масла на изолированные сосуды лапок лягушек временное и обратимое.

### **3.3 Влияние арбузного масла на мочеотделение белых крыс**

При исследовании влияния арбузного масла на мочеотделение белых крыс установили, что внутреннее введение препарата в дозе 0,3 мл на животное (1350 мг/кг) один раз в сутки в течение 7 дней оказывал лёгкое мочегонное действие. Суточное количество мочи достоверно увеличилось на 17,6 % по сравнению с первоначальными показателями. При применении арбузного масла в дозе 0,5 мл на животное (2270 мг/кг) один раз в сутки в течение 7 дней суточное выделение мочи достоверно увеличилось на 30,7 % по сравнению с исходными данными. А при применении арбузного масла в дозе 1 мл на животное (4550 мг/кг) один раз в сутки в течение 7 дней суточный объём мочи достоверно увеличился на 28,6 % по сравнению с первоначальными показателями.

Следовательно, мочегонный эффект арбузного масла не является дозозависимым. При вычислении эффективной дозы арбузного масла установлено, что оно увеличивает отделение мочи у белых крыс на 30 % в дозе 0,5 мл на животное (2270 мг/кг). В ходе экспериментов также установили, что крысы-самки и крысы-самцы одинаково чувствительны к арбузному маслу и выраженность мочеотделения у них на введение препарата одинаковое.

Мочегонный эффект арбузного масла, очевидно, связан с увеличением просвета сосудов почек, что было доказано в ходе экспериментов на изолированных сосудах лапок озёрных лягушек. В результате чего через почки циркулирует большее количество крови и соответственно фильтруется большее

количество мочи. Также, вероятно, происходит уменьшение реабсорбции воды в извитых канальцах почек (М.И. Маркова, Ф.Г. Набиев, 2006; В.Г. Скопичев, В.И. Яковлев, 2008).

### **3.4 Влияние арбузного масла на растворимость мочевых камней (in vitro)**

В целях выяснения влияния арбузного масла на растворимость мочевых камней мы проводили исследование на конкрементах, полученных оперативным путём у больных мочекаменной болезнью котов. В исследовании использовали 36 мочевых камней: 18 фосфатных и 18 оксалатных. Перед началом опыта на аналитических весах производили измерение массы мочевых камней. Затем камни помещали в стеклянные лабораторные стаканчики и заливали часть уrolитов (12 штук: 6 фосфатных и 6 оксалатных) арбузным маслом, вторую часть – арбузным маслом в разведении 1:10 и третью часть – эмульсией препарата в разведении 1:20 до полного их покрытия. Эксперимент проводили в течение 10 дней. После этого снова измеряли массу мочевых камней на аналитических весах, и полученные данные сравнивали с исходными. В результате проведённых экспериментов установили, что арбузное масло эффективней растворяло мочевые камни, чем его эмульсии в разведениях 1:10 и 1:20. Причём лучше растворялись оксалатные уrolиты. Так, при использовании арбузного масла, масса оксалатных камней достоверно уменьшилась в среднем на 50,1 %. Масса фосфатных уrolитов – в среднем на 8,5 %. При использовании арбузного масла в разведении 1:10 масса оксалатных камней достоверно уменьшилась в среднем на 31,6 %, а масса фосфатных – на 4,7 % от исходных данных. При использовании арбузного масла в разведении 1:20 масса оксалатных уrolитов достоверно уменьшилась в среднем на 22,5 %, а масса фосфатных – на 2,6 %.

Таким образом, арбузное масло обладает литолитическим действием. Вероятно, это связано с действием флавоноидов и полиненасыщенных жирных кислот, которые входят в состав арбузного масла. Они могут связывать кальций и магний в хелатные растворимые комплексы и уменьшать массу камней

(В.К. Лавренов, Г.В. Лавренова, 1999; Ю.Г. Аляев, 2004, 2006; М.И. Маркова, Ф.Г. Набиев, 2006, 2007).

### **3.5 Разработка и применение прописи препарата на основе арбузного масла для лечения котов, больных мочекаменной болезнью**

Проведённые нами исследования по токсическим, раздражающим, мочегонным и литолитическим действиям арбузного масла, его влиянии на изолированное сердце и сосуды послужили основанием для создания нового комплексного препарата для лечения котов, больных мочекаменной болезнью. Нами были разработаны три основные прописи препарата с различным содержанием компонентов: 1) арбузное масло – 90 %, гексаметилентетрамин – 4 %, настойка валерианы – 3 %, глюкоза – 3 %; 2) арбузное масло – 85 %, гексаметилентетрамин – 5 %, настойка валерианы – 5 %, глюкоза – 5 %; 3) арбузное масло – 80 %, гексаметилентетрамин – 8 %, настойка валерианы – 6 %, глюкоза – 6 %. Данные прописи препаратов использовали при лечении котов, больных уролитиазом. Сравнивая результаты лечения, друг с другом, а также с арбузным маслом и наиболее часто используемым препаратом «Котэrvин» делали заключение об эффективности действия препаратов.

В результате проведённых исследований установили, что при применении больным котам «Котэrvина» полное выздоровление удалось добиться у 80 % животных в течение 40-50 дней лечения. При использовании арбузного масла выздоровление наступило у 40 % котов в течение 50-60 дней применения препарата. При использовании прописи с содержанием арбузного масла 90 %, гексаметилентетрамина – 4 %, настойки валерианы – 3 %, глюкозы – 3 %, выздоровление наступило у 60 % котов в течение 50-60 дней применения препарата. При назначении прописи с содержанием арбузного масла 85 %, гексаметилентетрамина – 5 %, настойки валерианы – 5 %, глюкозы – 5 %, полного выздоровления удалось добиться у 100 % котов в течение 30-40 дней без рецидивов заболевания в течение 3 месяцев. При использовании прописи препарата с содержанием 80 % арбузного масла, гексаметилентетрамина – 8 %,

настойки валерианы – 6 %, глюкозы – 6%, полное выздоровление наступило через 45-60 дней у 80 % заболевших котов.

Таким образом, лучший терапевтический эффект при лечении котов, больных мочекаменной болезнью удалось получить, применяя пропись препарата с содержанием 85 % арбузного масла, гексаметилентетрамина – 5 %, настойки валерианы – 5 %, глюкозы – 5 %. Нами было решено назвать его – «Уромелолол» (urine – моча, melon – арбуз, oil – масло). Хорошее лечебное действие, по-видимому, связано с наличием в препарате настойки валерианы, которая обладает спазмолитическим эффектом, а флавоноиды и ненасыщенные жирные кислоты арбузного масла могут связывать кальций и магний в хелатные растворимые комплексы (И.Е. Мозгов, 1985; Ф.Г. Набиев, Р.Н. Ахмадеев, 2000; М.И. Маркова, Ф.Г. Набиев, 2006, 2007). Наличие мочегонного эффекта арбузного масла, гексаметилентетрамина и глюкозы позволяет быстро выводить их из организма (Ф.В. Андронов, 1981; И.Е. Мозгов, 1985; Ф.Г. Набиев, Р.Н. Ахмадеев, 2000; М.И. Маркова, Ф.Г. Набиев, 2006, 2007).

### **3.6 Влияние «Уромелолола» на морфологические и биохимические показатели крови и на физико-химические свойства мочи кошек, больных мочекаменной болезнью**

Так как «Уромелолол» показал лучший терапевтический эффект мы исследовали его влияние на морфологические показатели крови и физико-химические свойства мочи котов, больных мочекаменной болезнью. При применении «Уромелолола» происходило восстановление морфологических показателей крови к физиологическим нормам. Так, у больных животных в день приёма в клинику наблюдали повышенное количество лейкоцитов ( $19,6 \pm 0,9 \cdot 10^9/\text{л}$ ) и пониженный уровень гемоглобина ( $95,7 \pm 3,8$  г/л) в крови. После применения «Уромелолола» количество лейкоцитов достоверно уменьшилось до уровня физиологических показателей ( $14,6 \pm 0,1 \cdot 10^9/\text{л}$ ).

После применения «Уромелолола» происходило достоверное увеличение количества базофилов с  $0,5 \pm 0,4$  до  $0,7 \pm 0,5$  %, эозинофилов – с  $3,5 \pm 0,5$  до  $4,7 \pm 0,5$  %, сегментоядерных нейтрофилов – с  $34,5 \pm 2,1$  до  $44,8 \pm 1,1$  % и



моноцитов – с  $2,3 \pm 0,5$  до  $3,5 \pm 0,5$  %. Количество палочкоядерных нейтрофилов достоверно уменьшилось с  $8,3 \pm 0,5$  до  $5,7 \pm 0,5$  %, лимфоцитов – с  $49,8 \pm 1,9$  до  $39,3 \pm 1,1$  %. Такое изменение морфологических показателей крови обусловлено, по-видимому, способностью «Уромеланола» восстанавливать обменные процессы, уменьшать воспалительные реакции, которые возникли в организме котов, больных мочекаменной болезнью (Г.А. Симонян, 1995; С.И. Лютинский, В.С. Степин, 2001; В. Groggaard, 1990; Ph. D. Hodjkin, 1992).

При исследовании влияния «Уромеланола» на физико-химические свойства мочи установили, что препарат оказывал благоприятное влияние на мочевыделительную систему котов. Он восстанавливал физико-химические свойства мочи к физиологическим показателям. «Уромеланол», очевидно, растворяет образовавшиеся в мочевом пузыре кристаллы солей и вымывает их из него. Положительные результаты действия уже были видны на 10 день после применения препарата. Так, в день приёма у котов, больных мочекаменной болезнью моча была тёмно-янтарного цвета, неприятного запаха, мутная, средней вязкости. Невооружённым взглядом был виден осадок. Удельный вес мочи был достаточно высоким – в среднем 1,038 (при физиологической норме – 1,020-1,000). У всех животных моча была нейтральной реакции –  $\text{pH} \approx 7,0$ . Осадок мочи содержал клетки эпителия мочевого пузыря, неоформленные массы, а неорганический осадок в большинстве случаев состоял из трипельфосфата (75 %) и уратов (25 %). В поле зрения микроскопа было видно от 20-30 кристаллов размером до 4-5 мкм.

На 10 день применения препарата моча была светло-жёлтого цвета, специфического запаха, жидкой консистенции, прозрачная. Удельный вес составлял в среднем 1,023. Реакция мочи смещалась в кислую сторону  $\text{pH} \approx 6,9$ . Неорганический осадок составляли кристаллы трипельфосфата и уратов. Количество их незначительно уменьшилось, и в поле зрения микроскопа было видно около 15-20 кристаллов. По размеру они были около 2-3 мкм.

К концу лечения моча была светло-жёлтого цвета, специфического запаха, прозрачная, водянистой консистенции. Удельный вес составил в среднем 1,016.

Реакция мочи в среднем – рН  $\approx$  6,6. При исследовании осадка мочи выявили значительные изменения. Размер кристаллов сильно уменьшился до 0,2-0,5 мкм, они стали сильно деформированными, бесформенными, округлыми, в большинстве случаев в виде точек, а крупные кристаллы не обнаруживались вообще.

По результатам наших исследований видно, что «Уромелонол» нормализует физико-химические свойства мочи, растворяет мочевые камни и вымывает их из мочевого пузыря с мочой.

При исследовании биохимических показателей сыворотки крови котов, больных уролитиазом установили, что в день приёма в клинику у животных было повышенное содержание общего белка и мочевины ( $82,2 \pm 1,0$  г/л и  $16,6 \pm 0,5$  ммоль/л соответственно). Уровень креатинина ( $101,5 \pm 0,5$  мкмоль/л), показатели альбумина ( $30,3 \pm 0,6$  г/л) и щелочной фосфатазы ( $50 \pm 1,0$  U/L) находились в пределах физиологической нормы. После применения «Уромелонола» для лечения кошек, больных мочекаменной болезнью, показатели общего белка ( $67,7 \pm 2,5$  г/л) и мочевины ( $7,5 \pm 0,2$  ммоль/л) стали находиться в пределах физиологической нормы (И.П. Кондрахин, 1985; M. Charles, 2001 и др.).

### **3.7 Материальные затраты при лечении кошек, больных мочекаменной болезнью**

При определении материальных затрат на лечение котов, больных мочекаменной болезнью установили, что при назначении «Котэrvина» затраты на лечение составили 695,60 рубля. При применении «Уромелонола» – затраты на лечение составили 301,92 рубля. Следовательно, экономически выгодней и эффективней применение «Уромелонола» для лечения котов, больных мочекаменной болезнью, так как при его назначении на 56,8 % сокращаются материальные затраты.

Таким образом, механизм фармакологического действия «Уромелонола», очевидно, заключается в перестройке и нормализации нарушенных обменных процессов в организме котов, больных мочекаменной болезнью. Такие сдвиги в

нейрохимических, биохимических и других реактивных системах организма достигается оптимальным соотношением компонентов препарата, а также содержанием в арбузном масле (основной компонент) биологически активных веществ. При лечении мочекаменной болезни кошек, разработанный препарат «Уромелонол» производит лучший терапевтический эффект, который проявляется в полном выздоровлении больных мочекаменной болезнью котов без рецидивов в течение 3 месяцев, а также в сокращении сроков лечения животных. Применение «Уромелонола» в ветеринарной практике позволит повысить эффективность проводимых лечебных мероприятий и существенно сократить материальные расходы на лечение и профилактику кошек, больных мочекаменной болезнью.

#### 4 ВЫВОДЫ

1. Внутреннее введение арбузного масла белым мышам и крысам в дозе 50000 мг/кг и 18000 мг/кг, соответственно, не оказывает токсического влияния, а его наружное применение не вызывает местно-раздражающего и кожно-резорбтивного действия. В соответствии с ГОСТ 12.1.007.76 арбузное масло относится к IV классу опасности химических веществ – незначительно опасные вещества.
2. Арбузное масло в разведении 1:10 и 1:20 достоверно уменьшает амплитуду и силу сердечных сокращений лягушек на 45,2 % и 22,9 %, соответственно. Арбузное масло в разведении 1:10; 1:20 вызывает расширение просвета изолированных сосудов лапок озёрных лягушек на 46 % и 23 %, соответственно.
3. Арбузное масло в дозе 2270 мг/кг один раз в день в течение 7 дней увеличивает суточное отделение мочи крыс на 30 %.
4. Арбузное масло и его эмульсии в разведении 1:10 и 1:20 оказывают литолитическое действие. Наиболее эффективно (*in vitro*) растворяются оксалатные уролиты (в среднем на  $50,1 \pm 1,8$  %), менее фосфатные (в среднем на  $8,5 \pm 1,2$  %).

5. Создан комплексный препарат «Уромелолол», состоящий из арбузного масла (85 %), гексаметилентетрамина (5 %), настойки валерианы (5 %) и глюкозы (5 %).
6. «Уромелолол» обладает лучшим терапевтическим эффектом в сравнении с «Котэрвином», арбузным маслом и другими прописями препаратов при лечении котов, больных мочекаменной болезнью.
7. При пероральном применении «Уромелолола» котам, больным уролитиазом в дозе 1 мл на кг массы 2 раза в сутки в течение 30 дней происходит полное восстановление морфологических и биохимических показателей крови, а также физико-химических свойств мочи к физиологическим нормам.
8. При применении «Уромелолола» сокращаются материальные затраты при лечении котов, больных мочекаменной болезнью на 56,8 %, в сравнении с «Котэрвином».

### **5 ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ**

1. «Уромелолол» рекомендуется в качестве препарата для профилактики и лечения кошек, больных мочекаменной болезнью.
2. Применяется препарат во время кормления (вместе с кормом) из расчёта 1 мл на кг массы животного два раза в день в течение 1-1,5 месяца.
3. На основании проведённых исследований было разработано и утверждено Главным управлением ветеринарии Республики Татарстан «Временное наставление» по применению «Уромелолола» для лечения кошек, больных мочекаменной болезнью (от 3 июля 2009 года).

### **6 СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Газеев, И.А. Влияние арбузного масла на изолированные органы лягушек / И.А. Газеев, Ф.Г. Набиев // Учёные записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана. Том 192: материалы Международной научно-практической конференции, посвящённой 135-летию академии «Современные подходы развития АПК». – Казань, 2008. – С. 256-259.\*

2. Газеев, И.А. Влияние арбузного масла на мочотделение белых крыс / И.А. Газеев, Ф.Г. Набиев // Учёные записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины имени П.Э. Баумана. Том 192: материалы Международной научно-практической конференции, посвящённой 135-летию академии «Современные подходы развития АПК». – Казань, 2008. – С. 260-262.\*

3. Газеев, И.А. Токсикологическая оценка арбузного масла / И.А. Газеев, Ф.Г. Набиев // Учёные записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины имени П.Э. Баумана. Том 195. – Казань, 2008. – С. 78-86.\*

4. Газеев, И.А. Влияние арбузного масла на растворимость мочевых камней / И.А. Газеев, Ф.Г. Набиев // Материалы Международной научно-практической конференции «Аграрная наука и образование на современном этапе развития: опыт, проблемы и пути их решения». Том III: актуальные вопросы ветеринарной медицины, биологии и экологии. – Ульяновск, 2009. – С. 18-21.

5. Газеев, И.А. Влияние препарата на основе арбузного масла на морфологические показатели крови при мочекаменной болезни у кошек / И.А. Газеев, Ф.Г. Набиев // Материалы второго съезда ветеринарных фармакологов и токсикологов России «Современные проблемы ветеринарной фармакологии и токсикологии». – Казань, 2009. – С. 64-66.

6. Газеев, И.А. Влияние препарата на основе арбузного масла на физико-химические свойства мочи при мочекаменной болезни кошек / И.А. Газеев // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Современные достижения ветеринарной медицины и биологии – в сельскохозяйственное производство». – Уфа, 2009. – С. 80-83.

\* - публикации в центральных изданиях согласно перечню ВАК России.

Подписано в печать 23.11.09г. Форм. бум. 60х80 1/16. Печ. л.1,5.  
Тираж 100. Заказ № 226.  
Отпечатано с готового оригинал – макета в ООО «Вестфалика»  
г. Казань, ул. Б. Красная, 67. Тел.: 250-30-42