

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ606656>

Оригинальное исследование | УДК 615.454.1: 616.74-002-08



Сравнительная оценка осмотической и противовоспалительной активности мягких лекарственных форм препаратов пиримидинового ряда на гидрофильных основах в эксперименте

А.Г. Измайлов¹, С.В. Доброквашин¹, С.Г. Измайлов², Е.Е. Лукоянычев², А.Ю. Жаринов²¹ Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;² Городская клиническая больница №7 г. Нижнего Новгорода им. Е.Л. Берёзова, г. Нижний Новгород, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Несмотря на постоянный поиск новых медикаментозных средств для местной профилактики хирургической инфекции, проблема гнойно-воспалительных осложнений со стороны послеоперационных ран мягких тканей остаётся актуальной до настоящего времени.

Цель. Изучить в эксперименте осмотическую активность и противовоспалительные свойства разработанной ксимедон-содержащей мазевой композиции левоксиколь в сравнении с известной мазью диоксометилтетрагидропиримидин + хлорамфеникол (левомеколь).

Материал и методы. Изучение противовоспалительных свойств мазей проводили *in vivo* на 60 беспородных крысах-самцах линии Wistar, которые были распределены на три группы, по 20 животных в каждой. Первая группа служила контролем. Во второй группе животных применяли мазь левомеколь, в третьей группе — левоксиколь. Оценку осмотической активности экспериментальной мазевой композиции левоксиколь в сравнении с известным лекарственным средством выполняли в эксперименте *in vitro*. Для оценки противовоспалительной активности мазей использовали модель каррагенин-индуцированного отёка лап крыс. Для анализа различий частоты изучаемых исходов в группах животных использовали U-критерий Манна–Уитни.

Результаты. Осмотическая активность показала, что салфетки, пропитанные мазевыми формами, впитали следующее количество контраста (Ме [Q₁; Q₃]): левомеколь — 28,2 (26,4; 31,3) мл; левоксиколь — 41,8 (39,5; 43,4) мл (p=0,001). Противовоспалительная активность мазевых форм проявлялась в виде подавления отёка лапок крыс на сроках 3 и 5 ч после инъекции каррагенина. При использовании мазевой формы левомеколь объём вытесненной жидкости при введении каррагенина, начиная с 3 ч, составил 1,8±0,19 мл. При применении мазевой формы левоксиколь количество вытесненной жидкости при введении каррагенина, начиная с 3 ч, составило 1,57±0,16 мл (p=0,013).

Вывод. Эксперименты *in vitro* показали, что мазевая форма левоксиколь обладает более длительной осмотической активностью; экспериментальные данные *in vivo* свидетельствуют о том, что применение разработанной мазевой формы левоксиколь, в отличие от мазевой формы левомеколь, положительно влияет на течение воспалительных процессов в мягких тканях в первые 2–3 ч за счёт уменьшения объёма вытесненной жидкости.

Ключевые слова: воспаление; осмотическая активность; мазевая форма; каррагенин; отёк.

Как цитировать:

Измайлов А.Г., Доброквашин С.В., Измайлов С.Г., Лукоянычев Е.Е., Жаринов А.Ю. Сравнительная оценка осмотической и противовоспалительной активности мягких лекарственных форм препаратов пиримидинового ряда на гидрофильных основах в эксперименте // Казанский медицинский журнал. 2024. Т. 105, № 4. С. 588–595. doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ606656>

Original Study | DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ606656>

Comparative assessment of the osmotic and anti-inflammatory activity of soft dosage forms of pyrimidine drugs on hydrophilic bases in an experiment

Aleksandr G. Izmaylov¹, Sergey V. Dobrokvashin¹, Sergey G. Izmaylov², Egor E. Lukoyanychev², Andrey Yu. Zharinov²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²City Clinical Hospital No. 7 of Nizhny Novgorod named after E.L. Berezov, Nizhny Novgorod, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Despite the constant search for new medications for local prevention of surgical infection, the problem of purulent-inflammatory complications from postoperative soft tissue wounds remains relevant to this day.

AIM: To experimentally study the osmotic activity and anti-inflammatory properties of the developed xymedone-containing ointment composition levoxycol in comparison with the well-known ointment dioxomethyltetrahydropyrimidine + chloramphenicol (levomekol).

MATERIAL AND METHODS: The anti-inflammatory properties of the ointments were studied *in vivo* on 60 outbred male Wistar rats, which were divided into three groups, 20 animals each. The first group served as control. In the second group of animals, levomekol ointment was used, in the third group — levoxycol. An assessment of the osmotic activity of the experimental ointment composition levoxycol in comparison with a known drug was carried out in an *in vitro* experiment. To evaluate the anti-inflammatory activity of ointments, a model of carrageenan-induced edema of rat paws was used. To analyze differences in the frequency of the studied outcomes in groups of animals, the Mann–Whitney U test was used.

RESULTS: Osmotic activity showed that wipes soaked in ointment forms absorbed the following amount of contrast (Me [Q₁; Q₃]): levomekol — 28.2 (26.4; 31.3) ml; levoxycol — 41.8 (39.5; 43.4) ml (p=0.001). The anti-inflammatory activity of the ointment forms manifested itself in the form of suppression of swelling of the rats' paws at 3 and 5 hours after the injection of carrageenan. When using the ointment form of levomekol, the volume of displaced liquid with the introduction of carrageenan, starting from 3 hours, was 1.8±0.19 ml. When using the ointment form of levoxicol, the amount of displaced liquid when carrageenan was administered, starting from 3 hours, was 1.57±0.16 ml (p=0.013).

CONCLUSION: *In vitro* experiments have shown that the ointment form of levoxicol has a longer osmotic activity; experimental data *in vivo* indicated that the use of the developed ointment form of levoxicol, in contrast to the ointment form of levomekol, has a positive effect on the course of inflammatory processes in soft tissues in the first 2–3 hours by reducing the volume of displaced fluid.

Keywords: inflammation; osmotic activity; ointment form; carrageenan; edema.

To cite this article:

Izmaylov AG, Dobrokvashin SV, Izmaylov SG, Lukoyanychev EE, Zharinov AY. Comparative assessment of the osmotic and anti-inflammatory activity of soft dosage forms of pyrimidine drugs on hydrophilic bases in an experiment. *Kazan Medical Journal*. 2024;105(4):588–595. doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ606656>

Received: 07.10.2023

Accepted: 19.07.2024

Published: 25.07.2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

Несмотря на постоянный поиск новых медикаментозных средств для местной профилактики хирургической инфекции, проблема гнойно-воспалительных осложнений со стороны послеоперационных ран мягких тканей остаётся актуальной до настоящего времени [1, 2].

Расширяется количество методов и лекарственных препаратов, направленных на стимуляцию заживления, быстрое и оптимальное рубцевание, скорейшее очищение раны от гнойно-некротических тканей и ускорение процессов репаративной регенерации [3–6]. В числе наиболее часто используемых средств, применяемых для стимуляции процессов заживления ран, представители пиримидинового ряда — диоксометилтетрагидропиримидин (метилурацил) и пентоксил.

Один из этих препаратов (метилурацил) входит в состав мази на водорастворимой основе диоксометилтетрагидропиримидин + хлорамфеникол (левомеколь), которая относится к категории универсальных мазей и оказывает многонаправленное действие на все звенья раневого процесса. Однако местное применение метилурацила в составе мази левомеколь малоэффективно ввиду его слабых (приравнивается к плацебо) регенеративного и противовоспалительного эффектов, отсутствия антибактериальных свойств [7].

Одно из основных требований к фармакологическим средствам для местного лечения ран — их хорошая растворимость, позволяющая создать высокую лечебную концентрацию препарата и тем самым обеспечить оптимальный терапевтический эффект [8, 9].

В процессе развития данного направления учёными В.С. Резником и Н.Г. Пашкуровым в 1964 г. (Институт органической и физической химии им. акад. А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук) был создан более эффективный препарат пиримидинового ряда — гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин (ксимедон) [10]. Описанные фармакологические эффекты ксимедона обусловили большой интерес к его использованию, а отсутствие токсичности, терапевтическая широта, крайне узкие противопоказания делают возможным применение препарата во многих областях медицины. Также ксимедон интересен для дальнейшего изучения и местного использования в виде различных лекарственных форм.

Разные местные формы, в виде композиций разрабатываются проф. С.Г. Измайловым и соавт. [11–14]. Всё это и послужило предметом наших экспериментальных исследований.

Цель исследования — изучить в эксперименте осмотическую активность и противовоспалительные свойства разработанной ксимедон-содержащей мазевой композиции левоксиколь и известной мази левомеколь.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Первым исследуемым материалом послужила известная мазь левомеколь — официальный препарат, разрешённый к клиническому применению в Российской Федерации. Мазь содержит в масс.‰: левомицетин — 0,75, метилурацил — 4,0, полиэтиленоксид 1500 — 19,05, полиэтиленоксид 400 — 76,2. Вторым препаратом была разработанная нами мазь левоксиколь — сокращённое название, сочетание начальных букв основных действующих ингредиентов мази [14]. Данная лечебная композиция имеет следующее содержание компонентов в мас.‰: левомицетин — 0,75; ксимедон — 4,0; полиэтиленоксид 1500 — 19,05; полиэтиленоксид 400 — 76,2 [13].

Оценку осмотической активности экспериментальной мазевой композиции левоксиколь в сравнении с известным лекарственным средством проводили в эксперименте *in vitro* по методике Ю.К. Абаева (2005) [11]. Исследуемую мазевую композицию в количестве 40 г подогревали в термостате до жидкой консистенции — температура мази 35–36 °С. В изучаемую жидкую мазевую форму помещали марлевую полоску шириной 35 мм и длиной 700 мм и пропитывали в течение 30 мин.

После проведённой экспозиции исследуемые материалы фиксировали с помощью хирургической нити к лабораторному штативу на равную высоту от его основания (рис. 1).

В качестве поглощаемой исследуемыми мазевыми формами жидкости использовали контрастное вещество (0,3% раствор $K_2Cr_2O_7$), которое в количестве 60 мл помещали в лабораторную посуду, равную числу изучаемых серий. Данное контрастное вещество имеет выраженную жёлтую окраску и хорошо растворяется в воде. Раствор соли $K_2Cr_2O_7$ не взаимодействует с компонентами мазевых композиций. При растворении $K_2Cr_2O_7$ диссоциирует образуя катионы ($2K^+$ и $Cr_2O_7^{2-}$). Это способствует поляризации раствора и лучшему проникновению контраста в марлевую повязку, пропитанную мазевой композицией (см. рис. 1, б).

Свободный край мазевых полосок одновременно погружали в контраст на 0,5 см, и на протяжении 24 ч по скорости, интенсивности окрашивания мазевых полосок, а также количеству поглощённой жидкости оценивали осмотическую активность изучаемых мазевых композиций.

Изучение противовоспалительных свойств мазей проводили *in vivo* на 60 беспородных крысах-самцах линии Wistar. Отбор животных осуществляли по следующим критериям: самцы, масса тела 250–300 г, возраст 8–12 мес, отсутствие видимых повреждений, блестящие глаза, чистые кожные покровы, активные, с хорошим аппетитом.

Животные были распределены по группам в зависимости от решения поставленных задач.

Для оценки противовоспалительной активности мазей использовали модель каррагенин-индуцированного отёка

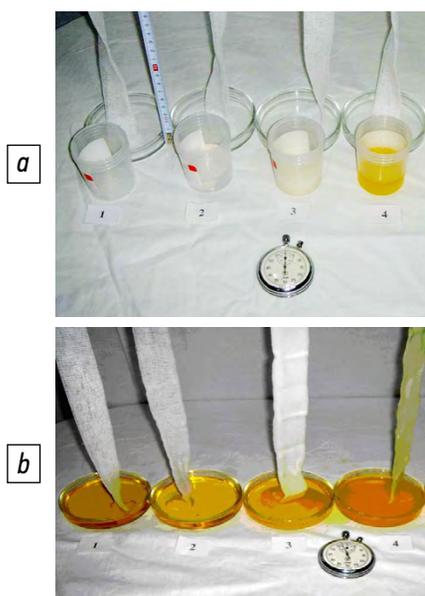


Рис. 1. *a.* Общий вид лабораторных материалов, используемых в эксперименте по оценке осмотической активности мазевых композиций. Марлевые полоски фиксированы к штативу на равной высоте. Объяснения в тексте. *b.* Эксперимент по оценке осмотической активности мазевых композиций. Край марлевой полоски погружён в контрастное вещество 0,3% $K_2Cr_2O_7$; 1 — сухая салфетка; 2 — гипертонический раствор NaCl; 3 — мазь левомеколь; 4 — мазь левоксиколь. Объяснения в тексте

Fig. 1. *a.* General view of laboratory materials used in the experiment to assess the osmotic activity of ointment compositions. Gauze strips are fixed to the tripod at an equal height. Explanations in the text. *b.* Experiment to evaluate the osmotic activity of ointment compositions. The edge of the gauze strip is immersed in a contrast agent of 0.3% $K_2Cr_2O_7$; 1 — dry cloth; 2 — hypertonic NaCl solution; 3 — levosmekol ointment; 4 — levoxycol ointment. Explanations in the text

лап крыс. Воспаление моделировали путём введения 1% водного раствора каррагинена в объёме 0,1 мл под плантарный апоневроз правой задней лапы. Через 30 мин после введения каррагинена крысам опытных групп накладывали повязки на заднюю конечность с исследуемыми мазями, каждый час выполняли измерения. Повязку снимали лишь для проведения измерения.

В контрольной группе животных использовали асептическую повязку без мази. В качестве контроля служила группа, в которой не применяли изучаемые мазевые формы.

В опыте животные были разделены на три группы, по 20 животных в каждой. Первая группа служила контролем. Во второй группе животных применяли мазь левомеколь, в третьей группе — левоксиколь [8].

Проверяли гипотезу о положительном воздействии мази левоксиколь в первые часы на течение воспалительного процесса в мягких тканях, а также на сроки выраженности воспаления.

Выраженность отёка оценивали при помощи плетизмометра фирмы Ugo Basile (Италия). Использовали плетизмометр со стандартной ёмкостью для воды (диаметр 1,8 см),

в состав которого также входит ёмкость для крысиной лапки (диаметр 1,3 см). Отёк измеряли с точностью до 0,01 мл объёма вытесненной жидкости. Воспаление в данном эксперименте моделировали с помощью каррагинена.

При проведении экспериментальных исследований по изучению воздействия мазей левоксиколь и левомеколь на воспалительный процесс в мягких тканях производили расчёт по объёму вытесненной воды (мл): чем больше объём вытесненной воды, тем больше отёк тканей. Воспалительную реакцию оценивали по величине отёка лапки через 2, 3, 4 и 5 ч после введения раствора каррагинена.

Противовоспалительное действие исследуемых веществ оценивали по степени подавления отёка относительно показателей контрольной группы. В ходе эксперимента наблюдали за общим состоянием, изменением массы тела и выживаемостью животных. О противовоспалительной активности мазевых форм судили по уменьшению объёма вытесненной воды, выраженного в процентах к исходному объёму по сравнению с группой контроля.

Во время эксперимента у крыс прижизненно из кончика хвоста брали образцы крови до моделирования воспаления, через 2, 3, 4, 5 и 24 ч после моделирования воспаления. В каждой группе эксперимента проводили по 5 серий с целью выявления достоверных данных по таким показателям, как скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок, количество лейкоцитов и соотношение субпопуляций лейкоцитов (лимфоциты, моноциты, гранулоциты). СОЭ, число лейкоцитов и соотношение их субпопуляций определяли в цельной крови, образцы крови брали по традиционной методике.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России по проведению научных исследований с участием в качестве объекта исследования человека и животных (протокол №4 от 24.04.2018).

Анализ данных проведён в среде для статистических вычислений R 3.4.4. Для анализа различий частоты изучаемых исходов в группах животных использовали U-критерий Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Все данные представлены в виде средней величины \pm стандартного отклонения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе выполнения эксперимента установлено, что сухая салфетка (1) и салфетка, пропитанная гипертоническим раствором NaCl (2), сразу с момента погружения окрашивались контрастом с высокой скоростью насыщения, что указывало на ранние сроки активизация дренирующей функции. Площадь окрашивания сухой салфетки через 1 ч с момента погружения в контраст составила ($M \pm [Q_1; Q_3]$) 12,7 (12,2; 13,1) cm^2 , а пропитанной гипертоническим раствором — 18,5 (17,9; 19,1) cm^2 .

В первые 3 ч наблюдения площадь окрашивания указанных марлевых салфеток заметно увеличивалась

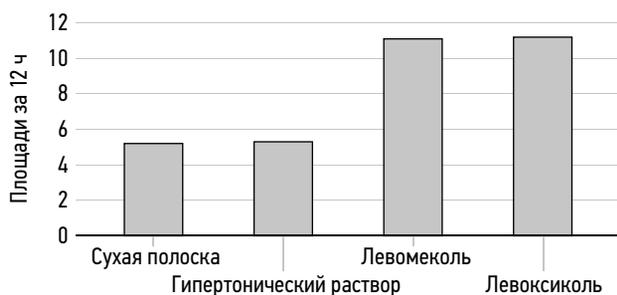


Рис. 2. Общий вид эксперимента по оценке осмотической активности мазевых композиций, диаграмма степени насыщения марлевых салфеток контрастом через 12 ч от начала эксперимента. Пропитывание контрастом полосок с мазями продолжается, однако скорость окрашивания полоски с мазью левомеколь заметно снизилась. Объяснения в тексте

Fig. 2. General view of the experiment to evaluate the osmotic activity of ointment compositions, a diagram of the saturation degree of gauze napkins with contrast 12 hours from the start of the experiment. Impregnation of strips with ointments with contrast continues, but the rate of staining of strips with levomekol ointment has noticeably decreased. Explanations in the text

и составила 41,4 (40,8; 42,1) см² и 77,2 (76,7; 77,7) см² (p=0,001) соответственно.

Однако установлено, что при насыщении контрастом сухая марлевая салфетка к 4-му часу эксперимента теряла осмотические свойства, и увеличение площади окрашивания салфетки прекращалось. Высокая скорость насыщения контрастом салфетки, пропитанной гипертоническим раствором, также быстро снижалась и останавливалась через 6 ч от начала эксперимента. К 6 ч площадь окрашивания сухой салфетки составила (Me [Q₁; Q₃]) 68,7 (68,1; 69,5) см², а пропитанной гипертоническим раствором — 91,1 (90,6; 91,7) см² (p=0,001). В последующее время наблюдения увеличения площади окрашивания сухой и пропитанной гипертоническим раствором салфеток не происходило.

При изучении марлевых салфеток, пропитанных мазевыми композициями, получены следующие результаты. Первые 3 ч наблюдения площадь окрашивания исследуемых материалов оставалась примерно равной, а скорость поглощения салфетками контраста низкой в сравнении с сухой и пропитанной гипертоническим раствором салфетками.

Так, через 1 ч от начала эксперимента площадь окрашивания контрастом составляла: левомеколь (3) — (Me [Q₁; Q₃]) 3,2 (3,1; 3,3) см², левоксиколь (4) — 3,1 (2,9; 3,4) см². Через 3 ч от начала эксперимента наметилась значимая разница площади пропитывания мазевых салфеток: левомеколь — 5,4 (5,2; 5,8) см², левоксиколь — 5,7 (5,6; 5,9) см² (p=0,0039). В дальнейшем разница площади пропитывания мазевых салфеток со временем увеличивалась. Так после 6 ч эксперимента площадь пропитывания салфеток составляла: левомеколь — 11,9 (11,7; 12,2) см², левоксиколь — 13,6 (13,5; 13,8) см² (p₁₋₂=0,001).

К 12 ч от начала эксперимента отмечено снижение осмотической активности салфетки с мазью левомеколь,

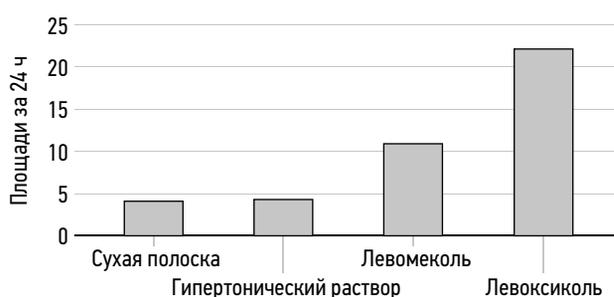


Рис. 3. Общий вид эксперимента по оценке осмотической активности мазевых композиций, диаграмма степени насыщения марлевых салфеток контрастом через 24 ч от начала эксперимента. Окончание эксперимента. Объяснения в тексте

Fig. 3. General view of the experiment to evaluate the osmotic activity of ointment compositions, a diagram of the saturation degree of gauze napkins with contrast 24 hours from the start of the experiment. End of the experiment. Explanations in the text

скорость окрашивания стала заметно ниже, и спустя 16 ч от начала эксперимента окрашивание салфетки контрастом прекратилось. Площадь окрашивания контрастом салфетки с мазью левомеколь составила 15,5 (14,3; 16,2) см². В последующее время наблюдения площадь пропитывания данной повязки не изменилась.

В противоположность этому, площадь окрашивания контрастом салфеток с мазевой формой левоксиколь увеличивалась в течение всего времени эксперимента. Через 12 ч от начала эксперимента (рис. 2) площадь пропитывания марлевой салфетки с исследуемой мазевой формой составляла 19,9 (19,8; 20,0) см² (p=0,001).

К 18 ч произошло снижение осмотической активности салфетки с мазевой формой левоксиколь, однако площадь окрашивания контрастом продолжала увеличиваться и через 24 ч (рис. 3) составляла 28,4 (28,1; 29,2) см² (p=0,001).

По окончании исследования произведён анализ количества впитанного контраста. Выявлено, что сухая салфетка впитала 55 мл контраста; салфетка, пропитанная гипертоническим раствором, впитала всю контрастную жидкость. Салфетки, пропитанные мазевыми формами, впитали следующее количество контраста: (Me [Q₁; Q₃]) левомеколь — 28,2 (26,4; 31,3) мл, левоксиколь — 41,8 (39,5; 43,4) мл.

Таким образом, можно сделать вывод, что разработанная на полипропиленоксидной основе композиция левоксиколь, содержащая ксимедон, обладает более длительными как временными (до 24 ч), так и количественными дренажными свойствами в сравнении с аналогом — мазью левомеколь (до 16 ч).

Прирост объема вытесненной воды в контрольной группе относительно интактной составил в среднем 1,61±0,04 мл и был принят за 100%. Объем вытесненной воды до введения каррагина считали исходным и принимали за 100%. Максимальное развитие отёка наблюдали у животных контрольной группы через 3 ч после введения каррагина.

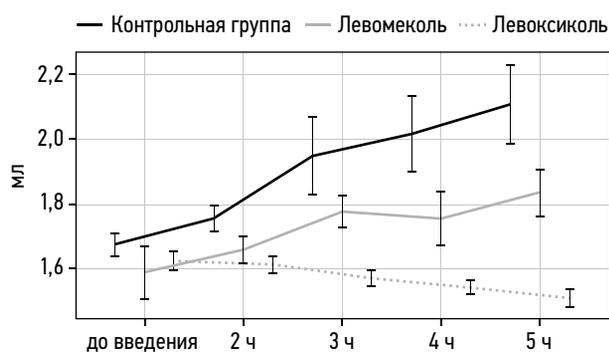


Рис. 4. Объём вытесненной жидкости на различных сроках воспаления (%)

Fig. 4. Volume of displaced fluid at different stages of inflammation (%)

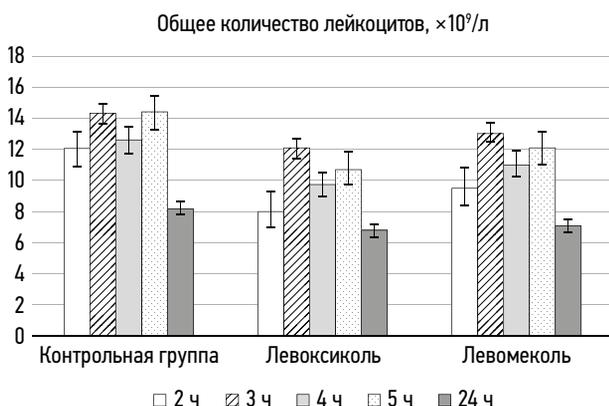


Рис. 5. Изменение количества лейкоцитов в крови крыс под влиянием воспаления и исследуемых мазевых форм

Fig. 5. Changes in the number of leukocytes in the blood of rats under the influence of inflammation and the studied ointment forms

Воспалительная реакция проявлялась в виде покраснения, болезненности при пальпации и отёка. Проведённые исследования показали, что при измерении лапки у животных контрольной группы через 2 ч без применения мазевых форм объём вытесненной жидкости составил до 2,1 мл по сравнению с исходными значениями ($1,58 \pm 0,13$ мл.). Полученный результат свидетельствует о развитии экссудативной фазы воспаления, основным признаком которой — формирование отёка.

Объём вытесненной жидкости на различных сроках эксперимента представлен на рис. 4. В контрольной группе без применения мази, в группах с применением мази левомеколь и мази левоксиколь было отмечено увеличение объёма вытесненной жидкости на 2–3-й час после начала воспаления, а в последующем — в зависимости от применения мазевой формы.

Противовоспалительная активность мазевых форм проявлялась в виде подавления отёка лапок крыс на сроках 3 и 5 ч после инъекции каррагинена.

Во всех группах эксперимента объём вытесненной жидкости до введения каррагинена был одинаковый. При использовании мазевой формы левомеколь до введения каррагинена показатели вытесненной жидкости составили

$1,65 \pm 0,14$ мл, при введении каррагинена, начиная с 3 ч, количество составило $1,8 \pm 0,19$ мл. При применении мазевой формы левоксиколь до введения каррагинена показатели вытесненной жидкости составили $1,62 \pm 0,13$ мл, при введении каррагинена, начиная с 3 ч, — $1,57 \pm 0,16$ мл ($p=0,013$).

На модели отёка лапки крыс установлено, что предварительное нанесение мазевой формы левоксиколь приводило к достоверному уменьшению отёка конечности, вызванного введением каррагинена. Проведённые исследования показали, что у мази левоксиколь объём вытесненной жидкости был значительно меньше по сравнению с контролем — на 30%, а у мази левомеколь — на 18%, из чего можно сделать вывод о противоотёчном и противовоспалительном действии разработанных мазевых форм.

Выявлено, что в контрольной группе без применения мазевых форм на 2-м и 3-м часу после моделирования воспаления возник пик изменения показателей СОЭ и С-реактивного белка. Если у всех интактных животных до начала опыта СОЭ составляла 0 мм/ч, а С-реактивный белок был (–), то на 2-м и 3-м часу СОЭ была повышена до $2 \pm 2,2$ мм/ч, а содержание С-реактивного белка — до (+) и (++) соответственно. При этом до 4 ч наблюдения оба показателя не восстанавливались до исходных значений.

В обеих опытных группах с применением мазевых форм левомеколь и левоксиколь отмечали значимое восстановление СОЭ и количества С-реактивного белка до референсных значений. На 2-м часу величина СОЭ в обеих опытных группах была примерно одинаковой и составляла в среднем 0,8–1,5 и 0,5–1 мм/ч при применении мазей левомеколь и левоксиколь соответственно. Начиная с 3 ч, в группе, где применяли мазевую форму левоксиколь, СОЭ составляла 0 мм/ч и не отличалась от исходных значений. В группе, где применяли мазевую форму левомеколь, СОЭ была ниже, чем в контроле, на протяжении всего периода наблюдения, но достигала исходных значений (0 мм/ч) лишь на 5-м часу наблюдения.

С-реактивный белок в группе, где применили мазевую форму левоксиколь, уже на 2-м часу был (+) лишь у одного животного из 5, у остальных 4 — отрицательный. При использовании мазевой формы левомеколь С-реактивный белок у 3 животных из 5 был (+), у 2 из 5 (–) ($p=0,5238$).

В результате моделирования воспаления уже через 2 ч в контрольной группе зарегистрировано увеличение количества лейкоцитов в 3 раза, пик ($15 \pm 1,3 \times 10^9$ /л) приходился на 5 ч (рис. 5). В группе, где применяли мазевую форму левомеколь, достоверное увеличение количества лейкоцитов происходило с задержкой по сравнению с контрольной группой примерно на 1 ч и начиналось с 3 ч. На 4-м часу показатели были выше, чем в контроле, а с 5 ч различий с контрольной группой не было. В группе, где применяли мазевую форму левоксиколь, на протяжении всего периода наблюдения количество лейкоцитов не поднималось >10 – 12×10^9 /л.

Анализ соотношения субпопуляций лейкоцитов (лейкоцитарной формулы) показал, что на 2-м часу после

моделирования воспаления в контрольной группе увеличилось количество гранулоцитов и моноцитов, но количество лимфоцитов не изменилось. Пик для числа гранулоцитов и моноцитов зарегистрирован на 5-м часу после моделирования воспаления. Через сутки число гранулоцитов полностью восстанавливалось до нормы, число моноцитов снижалось, но при этом оставалось выше исходных значений. Количество моноцитов в контрольной группе, наоборот, через сутки достигало максимальных значений, в 3 раза превышая исходные показатели.

ВЫВОДЫ

1. Эксперименты *in vitro* показали, что мазевая форма левоксиколь обладает более выраженной осмотической активностью (в течение 24 ч против 12 ч в контроле).

2. Экспериментальные данные *in vivo* свидетельствуют о том, что применение разработанной мазевой формы левоксиколь, в отличие от мазевой формы левомеколь, положительно влияет на течение воспалительных процессов в мягких тканях в первые 2–3 ч.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ревিশвили А.Ш., Сажин В.П., Оловянный В.Е., Захарова М.А. Современные тенденции в неотложной абдоминальной хирургии в Российской Федерации // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2020. № 7. С. 6–11. doi: 10.17116/hirurgia20200716
2. Андреев А.А., Глухов А.А., Остроушко А.П., и др. Влияние кислотности на динамику репаративных процессов в мягких тканях // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2017. № 10. С. 64–71. doi: 10.18499/2070-478X-2017-10-1-64-71
3. Гостищев В.К., Горбачева И.В. Возможность использования бактериофагов в комплексном лечении и профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, у больных с абдоминальной инфекцией // Инфекции в хирургии. 2018. Т. 16, № 1–2. С. 30. EDN: YQHFJR
4. Чекмарева И.А., Блатун Л.А., Терехова Р.П., и др. Морфофункциональные аспекты регенерации ран при лечении йодсодержащими мазями // Хирургия. 2014. № 1. С. 54–58. EDN: OFHBDP
5. Friedman N.P., Styles K., Gray A.M. Compliance with surgical antibiotic prophylaxis at an Australian teaching hospital // Am J Infect Control. 2013. Vol. 41, N. 1. P. 71–74. doi: 10.1016/j.ajic.2012.02.012
6. Leaper D., Ousey K. Evidence update on prevention of surgical site-infection // Curr Opin Infect Dis. 2015. Vol. 2, N. 28. P. 158–163. doi: 10.1097/QCO.000000000000144
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Пособие для врачей. 15-е изд., перераб., испр. и доп. Москва: Новая волна, 2005. 1200 с.
8. Доброквашин С.В., Измайлов А.Г., Шакирова Д.Х., Василькин Д.А. Применение препарата ксимедон в хирургической прак-

REFERENCES

1. Revishvili ASH, Sazhin VP, Olovyanii VE, Zakharova MA. Current trends in emergency abdominal surgery in the Russian Federation. *Pirogov journal of surgery*. 2020;(7):6–11. (In Russ.) doi: 10.17116/hirurgia20200716

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. А.Г.И. — исследование, создание черновика, визуализация; С.В.Д. — общее руководство, администрирование проекта, проверка, анализ; С.Г.И. — концептуализация, методология, создание черновика; Е.Е.Л. — программное обеспечение, исследование, обработка и управление результатами; А.Ю.Ж. — методология, ресурсы, обработка и управление результатами.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. A.G.I. — investigation, writing — original draft, visualization; S.V.D. — supervision, project administration, validation, formal analysis; S.G.I. — conceptualization, methodology, writing — original draft; E.E.L. — software, investigation, data curation; A.Yu.Zh. — methodology, resources, data curation.

Funding source. The study had no sponsorship.

Competing interests. The authors declare that there is no conflict of interest in the presented article.

тике. Практические рекомендации Казань: Татхимфармпрепараты, 2017. 47 с.

9. Стручков А.А., Соколов Р.А., Гординская И.А., и др. Противомикробные и репаративные возможности геля, содержащего пиримидиновые производные, натрия сукцинат и антибактериальные средства, при местном лечении ожоговых ран // Биорадикалы и антиоксиданты. 2018. Т. 5, № 1. С. 47–56. EDN: YTXTOE

10. Резник В.С. Взаимодействие окси- и меркаптопиримидинов с этилен- и пропиленхлоргидринами // Известия АН СССР. Серия химическая. 1966. № 91. С. 13.

11. Бесчастнов В.В., Измайлов С.Г., Ботяков А.А., и др. Антиоксидантная активность пиримидиновых производных при местном лечении гнойных ран мягких тканей (в эксперименте) // Современные технологии в медицине. 2011. № 3. С. 21–26. EDN: OGHHRD

12. Паршиков В.В., Логинов В.И., Бабуринов А.Б., Касимов Р.Р. Полувековой путь развития профилактики инфекционных осложнений в послеоперационных ранах (обзор литературы) // Медицинский вестник Башкортостана. 2017. Т. 12, № 1. С. 82–93. EDN: YFUHPD

13. Измайлов С.Г., Лукьянычев Е.Е., Леонтьев А.Е., и др. Профилактическое применение ксимедона в абдоминальной хирургии // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2021. Т. 14, № 2. С. 152–160. doi: 10.18499/2070-478X-2021-14-2-152-160

14. Измайлов С.Г., Бесчастнов В.В., Жаринов А.Ю., и др. Композиция для лечения гнойных ран. Патент РФ на изобретение №2348396. Бюл. №7 от 10.03.2009. EDN: LINDMQ

2. Andreev AA, Glukhov AA, Ostroushko AP, Karapitian AR, Chuyan AO. The influence of acidity on the dynamics of reparative processes in soft tissues. *Bulletin of experimental and clinical surgery*. 2017;(10):64–71. (In Russ.) doi: 10.18499/2070-478X-2017-10-1-64-71

3. Gostishchev VK, Gorbacheva IV. The possibility of using bacteriophages in the complex treatment and prevention of infections associated with the provision of medical care in patients with abdominal infection. *Infektsii v khirurgii*. 2018;16(1–2):30. (In Russ.) EDN: YQHFJR
4. Chekmareva IA, Blatun LA, Terekhova RP, Zakharova OA, Kochergina EV, Agafonov VA. Morphological and functional aspects of wound regeneration in the treatment by iodine-containing ointments. *Pirogov journal of surgery*. 2014;1:54–58. (In Russ.) EDN: OFHBDP
5. Friedman NP, Styles K, Gray AM. Compliance with surgical antibiotic prophylaxis at an Australian teaching hospital. *Am J Infect Control*. 2013;41(1):71–74. doi: 10.1016/j.ajic.2012.02.012
6. Leaper D, Ousey K. Evidence update on prevention of surgical siteinfection. *Curr Opin Infect Dis*. 2015;2(28):158–163. doi: 10.1097/QCO.0000000000000144
7. Mashkovskii MD. *Lekarstvennye sredstva*. Posobie dlya vrachei. 15-e izd., pererab., ispr. i dop. (Medicines. A manual for doctors. 15th ed., reprint, corr. and add.) Moscow: Novaya volna; 2005. 1200 p. (In Russ.)
8. Dobrokvashin SV, Izmailov AG, Shakirova DH, Vasilkin DA. *Primenenie preparata ksimedon v khirurgicheskoi praktike*. Prakticheskie rekomendatsii. (Use of the drug xymedon in surgical practice. Practical recommendations.) Kazan: Tatkhimfarmparaty; 2017. 47 p. (In Russ.)
9. Struchkov AA, Sokolov RA, Gordinskaya IA, Melnikova NB, Pogodin IE. Antimicrobial and reparative capabilities of a gel containing

pyrimidine derivatives, sodium succinate and antibacterial agents in the local treatment of burn wounds. *Bioradikaly i antioksidanty*. 2018;5(1):47–56. (In Russ.) EDN: YTXTOE

10. Reznik VS. Interaction of oxy- and mercaptopyrimidines with ethylene and propylene chlorohydrins. *Izvestiya AN SSSR. Seriya khimicheskaya*. 1966;(91):13. (In Russ.)

11. Beschastnov VV, Izmailov SG, Botyakov AA, Zharinov AYu, Pantelev DA, Melnikova NB. Antioxidant activity of pyrimidine derivatives in the local treatment of purulent wounds of soft tissues (in experiment). *Modern technologies in medicine*. 2011;3:21–26. (In Russ.) EDN: OGHRHD

12. Parshikov VV, Loginov VI, Baburin AB, Kasimov RR. 50-year's path of development of postoperative wound infectious complications prophylaxis. *Bashkortostan Medical Newsletter*. 2017;12(1):82–93. (In Russ.) EDN: YFUHPD

13. Izmailov SG, Lukoianychev EE, Leontev AE, Bodrov AA, Rotkov AI, Koloshein NA. Prophylactic "xymedon" in abdominal surgery. *Bulletin of Experimental and Clinical Surgery*. 2021;14(2):152–160. (In Russ.) doi: 10.18499/2070-478X-2021-14-2-152-160

14. Izmaylov SG, Beschastnov VV, Zharinov AYu, Botyakov AA, Ryabkov MG, Reznik VS, Izmailov AG, Averyanov MYu, Kazarina NV. *Composition for septic wound repair*. Patent RUS No. 2348396. Byul. No. 7 dated 10.03.2009. (In Russ.) EDN: LINDMQ

ОБ АВТОРАХ

***Измайлов Александр Геннадьевич**, д-р мед. наук, доц., каф. общей хирургии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия;
ORCID: 0000-0001-9559-550X;
eLibrary SPIN: 1004-4454;
e-mail: izmailov_alex@mail.ru

Доброkvашин Сергей Васильевич, д-р мед. наук, проф., зав. каф., каф. общей хирургии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия;
ORCID: 0000-0002-9817-9816;
eLibrary SPIN: 3882-1906;
e-mail: gsurgery1@yandex.ru

Измайлов Сергей Геннадьевич, д-р мед. наук, проф., проф.-консультант, ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №7 им. Е.Л. Берёзова», г. Нижний Новгород, Россия;
ORCID: 0000-0001-7998-9277;
eLibrary SPIN: 3984-2070;
e-mail: izi28082009@yandex.ru

Лукоянычев Егор Евгеньевич, канд. мед. наук, доц., консультант, ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №7 им. Е.Л. Берёзова», г. Нижний Новгород, Россия;
ORCID: 0000-0001-6392-2692;
eLibrary SPIN: 7896-4581;
e-mail: egor-lukoanychev@yandex.ru

Жаринов Андрей Юрьевич, канд. мед. наук, консультант, ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №7 им. Е.Л. Берёзова», г. Нижний Новгород, Россия;
ORCID: 0000-0001-9894-8673;
eLibrary SPIN: 9904-6140;
e-mail: zharinov78@yandex.ru

AUTHORS' INFO

***Alexander G. Izmailov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of General Surgery, Kazan State Medical University, Kazan, Russia;
ORCID: 0000-0001-9559-550X;
eLibrary SPIN: 1004-4454;
e-mail: izmailov_alex@mail.ru

Sergey V. Dobrokvashin, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Depart., Depart. of General Surgery, Kazan State Medical University, Kazan, Russia;
ORCID: 0000-0002-9817-9816;
eLibrary SPIN: 3882-1906;
e-mail: gsurgery1@yandex.ru

Sergey G. Izmailov, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Professor-Consultant, City Clinical Hospital No. 7 named after E.L. Berezov, Nizhny Novgorod, Russia;
ORCID: 0000-0001-7998-9277;
eLibrary SPIN: 3984-2070;
e-mail: izi28082009@yandex.ru

Egor E. Lukoanychev, MD, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Consultant, City Clinical Hospital No. 7 named after E.L. Berezov, Nizhny Novgorod, Russia;
ORCID: 0000-0001-6392-2692;
eLibrary SPIN: 7896-4581;
e-mail: egor-lukoanychev@yandex.ru

Andrey Yu. Zharinov, MD, Cand. Sci. (Med.), Consultant, City Clinical Hospital No. 7 named after E.L. Berezov, Nizhny Novgorod, Russia;
ORCID: 0000-0001-9894-8673;
eLibrary SPIN: 9904-6140;
e-mail: zharinov78@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author