

ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОДИНАМИКИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА «ФИССАРИО» НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ГЕМОРРОЯ И АНАЛЬНОЙ ТРЕЩИНЫ

Е. М. Карпова, кандидат биологических наук,
Д. М. Мануилов*

*ООО «Новамедика», Российская Федерация, 125047, Москва, ул. 1-я Брестская, д. 29

Введение. Препарат «Фиссаро» является комбинацией нифедипина в концентрации 0,3% и лидокаина в концентрации 2% в новой лекарственной форме – мазь для ректального и наружного применения. Препарат разработан для терапии острой и хронической анальной трещины, уменьшения симптомов острого геморроя на основании аддитивного действия его компонентов. Ранее была установлена хорошая переносимость и высокий профиль безопасности, а также отсутствие у препарата алергизирующего эффекта.

Цель исследования – доказательство наличия специфической фармакологической активности препарата «Фиссаро» на экспериментальной модели геморроя и анальной трещины.

Материал и методы. Специфическую фармакологическую активность изучали при курсовом ректальном применении препарата у крыс-самцов в различных дозах после моделирования анальной трещины и геморроя. Эффективность препарата оценивали на модели анальной трещины по площади раны. Определяли гематологические показатели периферической крови. Макроскопически анализировали изменения слизистой прямой кишки. Проводили гистологический анализ геморроидальных изменений и интегральную оценку геморроя.

Результаты. Применение препарата «Фиссаро» способствует заживлению анальных трещин и оказывает противовоспалительное действие. Установлено дозозависимое уменьшение гиперемии и отечности краев ран, а также отсутствие отделяемого из раневой поверхности прямой кишки, устранение лейкоцитоза, лимфоцитоза и нейтрофилии, купирование болевой реакции при курсовом применении препарата. Патологические изменения в слизистой и мышечной оболочках прямой кишки отсутствовали, отмечено дозозависимое вентонизирующее и ангиопротекторное действие препарата «Фиссаро».

Заключение. Результаты доклинических исследований фармакодинамики показали эффективность референтного препарата «Фиссаро» при терапии анальной трещины и геморроя.

Ключевые слова: Фиссаро, нифедипин, лидокаин, фармакодинамика, экспериментальная модель, доклиническое исследование, анальная трещина, геморрой.

E-mail: dmanuilov@novamedica.com

ВВЕДЕНИЕ

Препарат «Фиссаро» является комбинацией известных и зарегистрированных на территории Российской Федерации лекарственных средств в новой лекарственной форме – ректальной мази, содержащей комбинацию нифедипина в концентрации 0,3% и лидокаина в концентрации 2%.

Нифедипин как препарат для лечения анальных трещин начал рассматриваться после получения данных о важной роли поступления инфлюкса кальция из внеклеточной жидкости в миоциты, в результате чего происходит поддержание тонуса внутреннего анального сфинктера и формирование мышечного сокращения. Нифедипин действует преимущественно на гладкомышечные клетки путем предотвращения тока ионов кальция в цитоплазму, а также путем рН-зависимого подавления инфлюкса кальция. Данный эффект вызывает расширение сосудов и расслабление мышц, в том числе улучшение микроциркуляции и расслабление анального сфинктера [1,2].

Препарат «Фиссаро» разработан ООО «Новамедика» для терапии острой и хронической анальной

трещины, уменьшения симптомов острого геморроя, что обусловлено аддитивным действием компонентов – нифедипина и лидокаина. Нифедипин оказывает влияние на микроциркуляцию, что приводит к расслаблению анального сфинктера и расширению сосудов, а лидокаин как местный анестетик обеспечивает эффективное обезболивание. В проведенных ранее доклинических исследованиях безопасности препарата «Фиссаро» установлена его хорошая переносимость и высокий профиль безопасности, а также отсутствие алергизирующего эффекта [3]. Представленные результаты по изучению фармакодинамики препарата «Фиссаро» входят в комплекс доклинических исследований, необходимых для получения разрешения на клинические исследования и регистрации лекарственного препарата [4].

Цель исследования – доказательство наличия специфической фармакологической активности препарата «Фиссаро» на экспериментальной модели геморроя и анальной трещины.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Доклинические исследования фармакодинамики препарата «Фиссаро» проведены на базе лаборатории

№ 7 Института токсикологии Федерального медико-биологического агентства (Санкт-Петербург).

Исследуемый препарат представлял собой однородную мазь от светло-желтого до желтого цвета. Мазь содержит (на 1 г): действующие вещества – нифедипин 0,0030 г, лидокаина гидрохлорид моногидрат (в пересчете на лидокаина гидрохлорид) – 0,0213 (0,0200) г; вспомогательные вещества – полоксамер 188–0,0500 г, полоксамер 407 – 0,1750 г, полиэтиленоксид 400 (макрогол 400) – 0,3000 г, метилпарагидроксибензоат (нипагин) – 0,0007 г, натрия гидроксид (натрия гидроокись) – 0,0007 г, пропилпарагидроксибензоат (нипазол) – 0,0003 г, вода очищенная – до 1,0 г.

Фармакодинамику препарата «Фиссарио» изучали при ректальном введении аутбредным крысам самцам массой 180–220 г. Каждая группа сравнения состояла из 20 животных, которые получали следующие дозы препарата: 1 терапевтическая доза (ТД) – 160 мг/кг; 2,5 ТД – 400 мг/кг и 5 ТД – 800 мг. При расчете использована суточная терапевтическая доза для человека 2 г и межвидовые коэффициенты пересчета доз [4]. В качестве контроля использовали мазевую основу изучаемого препарата без действующих веществ. Исследуемый препарат и контрольное вещество вводили многократно на протяжении 22 сут, начиная с 3 сут после повреждения стенки анального канала.

Моделирование геморроя и анальной трещины осуществляли посредством введения 0,7 мл раствора, состоящего из смеси 2 частей скипидара и 1 части 2% раствора новокаина, по задней стенке анального канала в области перехода кожи в анодерму в подслизистую оболочку анального канала. Образованный вдоль анального канала инфильтрат прошивали шелковым стежком длиной 10 мм и глубиной 2–3 мм до внутреннего сфинктера. Концы нитей плотно завязывали для прорезывания тканей. Дополнительно под шов на глубину 0,5–0,7 мм вводили 0,3–0,4 мл смеси раствора скипидара с новокаином. Лигатура в течение 2 нед прорезывалась и формировалась продольная язва анального канала, дно и края которого представляли собой фиброзную ткань [5, 6].

Клинический осмотр каждого животного проводили в течение 1-го часа после первого введения исследуемого препарата и ежедневно на протяжении эксперимента. Осмотр животных в клетках содержания с целью выявления смертности или признаков ухудшения состояния их здоровья производили ежедневно. Животных взвешивали за день перед 1-м введением и далее каждую неделю.

При оценке эффективности применения препарата на модели анальной трещины площадь раны измеряли по методу Л.Н. Поповой [7]. Измерения площади раны выполняли через 7, 14, 21 и 25 дней после операции. Интегральную оценку анальной трещины на 25-й день после операции производили по следующим показателям: гиперемия краев раны, отечность краев раны, характер

отделяемого, локализация патологического процесса в ране, объем эвентерации. Перечисленные показатели оценивали визуально и выражали в баллах.

Гематологические показатели периферической крови (количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула: нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, базофилы, эозинофилы) определяли на 25-й день исследования с помощью автоматического анализатора Advia 2120 (Siemens, Германия).

На 25-й день после операции все животные были подвергнуты некропии. Макроскопически оценивали изменения слизистой прямой кишки. Для гистологических исследований при некропии на 25-й день после операции был произведен забор прямой кишки с фасциальным футляром и прилежащими тканями (около 20 мм в длину), которые фиксировали в растворе формалина. Серийные парафиновые срезы окрашены гематоксилином и эозином. Гистологические препараты исследовали методом световой микроскопии [8]. В краевой зоне дефекта определяли отек, степень воспалительной инфильтрации и микроабсцессов, по периферии – наличие фиброза, характер воспаления и степень выраженности инфильтрации представлены мононуклеарами и лейкоцитами слизистой и подслизистой оболочек прямой кишки крыс.

Гистологическую оценку геморроидальных изменений выполняли аналогично оценке анальной трещины. В образцах выявляли наличие кровоизлияний, патологическое расширение сосудов, рассчитывали количество вен на единицу ткани, объем вен на единицу ткани, толщину венозной стенки, процент вен с изменениями.

Интегральную оценку геморроя производили по следующим показателям: характер отделяемого из прямой кишки и наличие болевой реакции при прикосновении к раневой поверхности ватной палочкой. Указанные показатели оценивали в баллах.

Все полученные данные были проанализированы с помощью описательной статистики: подсчитаны средние значения (M) и стандартные ошибки среднего (m). При определении достоверности межгрупповых различий использован критерий Манна–Уитни. Различия определены при 0,05 уровне значимости [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Через неделю после моделирования анальной трещины ее площадь в среднем составляла 5 мм² у животных всех экспериментальных групп (табл. 1). У животных контрольной группы в течение всего эксперимента не было существенных изменений в площади раневой поверхности – площадь раны за 25 сут уменьшилась на 22%, что свидетельствовало о наличии воспалительных процессов. Через 21 и 25 сут после операции происходило достоверное снижение площади раны у животных, которым вводили препарат «Фиссарио» во всех дозах относительно контроля. Уменьшение пло-

Таблица 1

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА «ФИССАРИО» НА ПЛОЩАДЬ АНАЛЬНОЙ ТРЕЩИНЫ У КРЫС ($M \pm m$, мм²)

Группа животных (n=20)	Сутки наблюдения			
	7-е	14-е	21-е	25-е
Контроль	5,0±0,1	5,8±0,3	5,2±0,4	4,1±0,8
Фиссарио, 1 ТД	5,4±0,3	4,3±0,5	3,2±0,4*	2,1±0,1*
Фиссарио, 2,5 ТД	5,1±0,1	4,2±0,7	2,7±0,2*	1,8±0,3*
Фиссарио, 5 ТД	5,2±0,2	4,4±0,3	2,1±0,3*	1,3±0,2*

Примечание. * – достоверные различия по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$.

щади анальной трещины к концу курса применения препарата «Фиссарио» носило дозозависимый характер: на 49% – после применения препарата в дозе 1 ТД, на 56% – в дозе 2,5 ТД и 68% – в дозе 5 ТД по сравнению с таковым показателем в контрольной группе на аналогичном сроке. После применения препарата «Фиссарио» отмечено сокращение площади анальной трещины: в 2,6 раза – при дозе 1 ТД, в 2,8 раза – при дозе 2,5 ТД и в 4 раза – при дозе 5 ТД относительно исходных значений в соответствующей группе.

При интегральной оценке раны наиболее выраженное уменьшение гиперемии краев ран и их оте-

чности установлено после применения препарата «Фиссарио» в дозах 2,5 и 5 ТД. Согласно данным табл. 2, у всех животных указанных групп к концу исследования отсутствовали умеренные или выявленные проявления. В результате применения препарата «Фиссарио» во всех изученных дозах к 25-му дню после операции отсутствовало отделяемое из раневой поверхности прямой кишки, в то время как у 70% контрольных животных присутствовало отделяемое из раны различного характера (табл. 3).

Патологический процесс, как правило, локализовался на протяжении всей раны (до 80%), полное или частичное вовлечение в патологический процесс всех слоев до мышечного слоя наблюдалось в 20–40% случаев. Эвентрации не наблюдалось, все органы брюшной полости были в норме, регистрировались воспалительные явления тканей, окружающих сфинктер прямой кишки и семенников. По результатам оценки значений гематологических показателей периферической крови у всех животных контрольной группы установлены лейкоцитоз, нейтрофилез и лимфоцитоз, указывающие на воспаление (табл. 4). После курсового применения препарата «Фиссарио» во всех 3 дозах происходило достоверное снижение содержания лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов на 30–50% по сравнению с таковым в

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА «ФИССАРИО» НА ГИПЕРЕМИЮ И ОТЕЧНОСТЬ КРАЕВ РАНЫ (25-е сутки наблюдения)

Группа животных	Проявления гиперемии и отечности краев раны			
	отсутствуют	незначительные	умеренные	выраженные
	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Контроль	1/20	6/20	11/20	2/20
Фиссарио, 1 ТД	5/20	8/20	7/20	0/20
Фиссарио, 2,5 ТД	6/20	14/20	0/20	0/20
Фиссарио, 5 ТД	11/20	9/20	0/20	0/20

Таблица 2

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА «ФИССАРИО» НА ХАРАКТЕР ОТДЕЛЯЕМОГО ИЗ РАНЫ (25-е сутки наблюдения)

Группа животных	Характер отделяемого из раны			
	отделяемого нет	серозное	серозно-геморрагическое, серозно-желчное, серозно-фибринозное, геморрагическое	серозно-гнойное, желчное
	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Контроль	6/20	7/20	4/20	3/20
Фиссарио, 1 ТД	20/20	0/20	0/20	0/20
Фиссарио, 2,5 ТД	20/20	0/20	0/20	0/20
Фиссарио, 5 ТД	20/20	0/20	0/20	0/20

Таблица 3

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА «ФИССАРИО» НА ЗНАЧЕНИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ОСТРОЙ АНАЛЬНОЙ ТРЕЩИНЫ ($M \pm m$, 10³/мкл; n=20)

Показатель	Контроль	Фиссарио, 1 ТД	Фиссарио, 2,5 ТД	Фиссарио, 5 ТД
Лейкоциты	19,3±1,2	13,6±2,6*	13,0±0,2*	10,3±1,6*
Нейтрофилы	6,61±0,60	4,5±1,0*	4,0±1,3*	3,7±2,0*
Лимфоциты	11,3±0,5	8,2±1,5*	8,0±1,2*	5,7±0,6*
Моноциты	0,49±0,10	0,33±0,01	0,47±0,03	0,29±0,06
Эозинофилы	0,19±0,08	0,22±0,01	0,35±0,09	0,20±0,09
Базофилы	0,40±0,24	0,15±0,05	0,30±0,17	0,07±0,03

Примечание. * – достоверные различия по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$.

Таблица 4

контрольной группе, что свидетельствует о противовоспалительном действии препарата.

Согласно результатам гистологического исследования прямой кишки у контрольных животных, слизистая оболочка кишки представлена ворсинками с умеренным количеством бокаловидных клеток, в строме ворсин – небольшое количество лимфоцитов. Мышечная оболочка представлена гладкомышечными клетками. В глубоких слоях оболочки – большое количество сосудов синусоидного типа, без эритроцитов. Прямую кишку окружает жировая клетчатка и поперечнополосатые мышечные волокна, содержащие большое количество сосудов артериального и венозного типа без эритроцитов. В тканях, окружающих прямую кишку, наблюдалось выраженное гнойное воспаление. В некоторых участках формировались абсцессы, стенка которых представлена молодой грануляционной тканью, в других – выявлена флегмона, распространявшаяся и на жировую клетчатку, и на поперечнополосатые мышцы. В скелетных мышцах и клетчатке, прилежащих к зоне воспаления, наблюдались мелкие гнойные периваскулярные инфильтраты и выраженные дистрофические изменения в мышцах. Слизистая оболочка на некоторых участках отсутствовала и была замещена грануляционной тканью с массивными наложениями гнойных масс. В других участках среди сохраненных ворсин имелись острые абсцессы. Количество бокаловидных клеток в ворсинах увеличивалось в несколько раз.

После применения препарата «Фиссарио» в дозе 1 ТД в слизистой оболочке обнаруживались единичные воспалительные инфильтраты, преимущественно лимфомакрофагального характера, располагающиеся между ворсинками. В мышечной оболочке выявлены незначительно выраженная лимфоцитарная инфильтрация; в окружающей клетчатке – небольшие диффузно расположенные, преимущественно макрофагальные инфильтраты. В окружающих скелетных мышцах наблюдались мышечные «почки», т.е. происходит восстановление мышечных волокон. При применении препарата «Фиссарио» в дозах 2,5 и 5 ТД слизистая и мышечная оболочки близки к норме, воспалительных изменений нет. Мышечные волокна в скелетных мышцах истончены, между ними – большое количество рыхлой соединительной ткани с единичными макрофагами. У контрольных животных в основании ворсин слизистой оболочки наблюдалась значительная воспалительная инфильтрация, выраженная уровнем лимфоцитов, макрофагов и эозинофилов. В мышечной оболочке – очаги созревающей грануляционной ткани и небольшие воспалительные инфильтраты, представленные макрофагами, лимфоцитами и сегментоядерными лейкоцитами.

При интегральной оценке геморроидальных изменений с учетом характерного отделяемого из прямой кишки через 7 сут после операции подобных изменений у животных всех экспериментальных групп не отмечено (табл. 5).

После операции у животных контрольной группы наблюдалось изменение пространства вокруг хвоста и наличие четкой опухоли слева и справа от анального отверстия, отделяемое из прямой кишки было серозное, серозно-геморрагическое или геморрагическое. В результате применения препарата «Фиссарио» в дозах 2,5 и 5 ТД на 21-е и 25-е сутки эксперимента зафиксировано дозозависимое уменьшение частоты встречаемости геморрагического отделяемого в 2–4 раза по сравнению с контролем. У всех животных на протяжении всего курса применения препарата «Фиссарио» не зарегистрировано болевой реакции при прикосновении к раневой поверхности ватной палочкой.

По данным гистологического исследования геморроидальных изменений у контрольных животных отмечено следующее: вены, прилежащие к слизистой прямой кишки, были растянуты и плотно заполнены эритроцитами. В мышечной оболочке не только в участках, прилежащих к слизистой, но и в более глубоких отделах вены растянуты и заполнены эритроцитами. Вены, прилежащие к мышечной оболочке, растянуты и заполнены эритроцитами, стенка вен истончена, в тканях вокруг вен имеются скопления клеток крови, преимущественно лимфоцитов и макрофагов. После применения препарата «Фиссарио» в дозе 1 ТД артерии во всех слоях прямой кишки спавшиеся и иногда спазмированы, вены растянуты, содержат небольшое количество эритроцитов.

Таблица 5

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА «ФИССАРИО» В ОТНОШЕНИИ ГЕМОРОИДАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ У ЖИВОТНЫХ РАЗНЫХ ГРУПП

Группа животных	Сутки наблюдения			
	7-е	14-е	21-е	25-е
Плацебо	0/20	15/20	18/20	17/20
Фиссарио, 1 ТД	0/20	16/20	16/20	11/20
Фиссарио, 2,5 ТД	0/20	14/20	10/20	9/20
Фиссарио, 5 ТД	0/20	15/20	9/20	4/20

Таблица 6

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА «ФИССАРИО» НА ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОРОИДАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ НА 25-е СУТКИ (M±m)

Группа животных	Количество вен в поле зрения	Толщина венозной стенки, мкм	Вены с изменениями, %
Контроль	13,1±2,9	2,31±0,08	60
Фиссарио, 1 ТД	14,3±3,1	2,84±0,11*	30
Фиссарио, 2,5 ТД	12,9±2,4	2,98±0,12*	10
Фиссарио, 5 ТД	13,5±2,8	3,17±0,09*	11

Примечание. * – достоверные различия по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$.

При применении препарата в дозах 2,5 и 5 ТД в окружающей клетчатке наблюдались спавшиеся артерии, венозная стенка незначительно растянута, без эритроцитов. Результаты гистологической оценки геморроидальных изменений приведены в табл. 6.

Данные гистологического исследования показали дозозависимое снижение геморроидальных изменений на фоне терапии препаратом «Фиссаро»: уменьшение венозного застоя и инфильтрации, снижение растяжимости вен, достоверное увеличение толщины венозной стенки и снижение процента вен с патологическими изменениями венозной стенки по сравнению с таковым в контрольной группе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного доклинического исследования специфической фармакологической активности референтного лекарственного препарата «Фиссаро», мазь для ректального и наружного применения (ректальная мазь; нифедипин 0,3% + лидокаин 2%) на экспериментальной модели геморроя и анальной трещины показали, что курсовое применение препарата способствует заживлению анальной трещины, оказывает дозозависимое противовоспалительное, венотонизирующее и ангиопротекторное действие.

ЛИТЕРАТУРА

1. Oshiro H., Kobayashi I., Kim D. et al. L-type calcium channel block the microvascular hyperpermeability induced by platelet-activating factor *in vivo*. Journal of Vascular Surgery, 1995; 22 (6): 732–9.
2. Jones O.M., Brading A.F., Mortenson N. The physiology, pharmacology and therapeutic manipulation of the internal anal sphincter. Can. J. Gastroenterol., 2002; 16: 249–57.
3. Карпова Е.М., Мануилов Д.М., Гетьман М.А. Доклиническое исследование безопасности препарата «Фиссаро» (новая комбинация зарегистрированных ранее лекарственных препаратов нифедипина и лидокаина в новой лекарственной форме – мазь). Естественные и технические науки, 2017; 3: 123–30
4. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012; 944.
5. Грошилин В.С., Черкасов М.Ф., Панченко С.Н. Результаты моделирования хронических анальных трещин в эксперименте. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии: приложение № 34, 2009; том XIX, 5: 134.
6. Адиев Р.Ф., Куклин Д.С., Латыпов Х.И. и др. Экспериментальная модель хронической анальной трещины. Вестник молодых ученых Республики Башкортостан, 2012; 5: 5.
7. Попова Л.Н. Как изменятся границы вновь образующегося эпидермиса при заживлении ран: автореф. дис. докт. мед. наук. Воронеж, 1942; 22.
8. Семченко В.В., Барашкова С.А., Ноздрин В.Н., Артемьев В.Н. Гистологическая техника. 3-е изд. Омск-Орел: Омская областная типография, 2006; 290.
9. Хафизьянова Р.Х., Бурькин И.М., Алеева Н. Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии. Казань: Медицина, 2006; 373.

Поступила 5 июня 2017 г.

PRECLINICAL STUDY OF THE PHARMACODYNAMICS OF FISSARIO IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF HEMORRHOIDS AND ANAL FISSURE

E.M. Karpova, PhD, D.M. Manuilov

ООО «Novamedica», 29, First Brestskaya St., Moscow, 125047, Russian Federation

SUMMARY

Introduction. Fissario is a combination containing 0.3% nifedipine and 2% lidocaine in the new dosage form as a rectal ointment. The medication has been designed to treat acute and chronic anal fissures and to reduce the symptoms of acute hemorrhoids, the mechanism of its action is due to the additive effect of the components. The agent has been previously found to have a good tolerability, a high safety profile and no allergenic effect.

Objective: to conduct a preclinical study of the specific pharmacological activity of Fissario in an experimental model of hemorrhoids and anal fissures.

Material and methods. The specific pharmacological activity of the medication was studied via its rectal application to male rats at different doses after simulation of an anal fissure and hemorrhoids. Its efficacy was evaluated in a model of an anal fissure from the wound area. The hematological indices were determined in the peripheral blood. Rectal mucosal changes were evaluated macroscopically. Hemorrhoidal changes were histologically analyzed and hemorrhoids were integrally evaluated.

Results. Fissario promotes healing of anal fissures and exerts an anti-inflammatory effect. It was established that there was a dose-dependent decrease of hyperemia and edema of the wound edges and no discharge from the rectal wound surface; leukocytosis, lymphocytosis, and neutrophilia were eliminated and a pain response was relieved during the cycle application of the agent. There were no pathological changes in the rectal mucosa and muscular tunic; Fissario was observed to have dose-dependent venotonic and angioprotective effects.

Conclusion. The preclinical studies of the pharmacodynamics of the reference agent Fissario showed that it was effective in treating an anal fissure and hemorrhoids.

Key words: Fissario, nifedipine, lidocaine, pharmacodynamics, experimental model, preclinical study, anal fissure, hemorrhoids.

REFERENCES

1. Oshiro H., Kobayashi I., Kim D. et al. L-type calcium channel block the microvascular hyperpermeability induced by platelet-activating factor *in vivo*. Journal of Vascular Surgery, 1995; 22 (6): 732–9.
2. Jones O.M., Brading A.F., Mortenson N. The physiology, pharmacology and therapeutic manipulation of the internal anal sphincter. Can. J. Gastroenterol., 2002; 16: 249–57.
3. Karpova E.M., Manuilov D.M., Getman M.A. Preclinical safety studies of «Fissario» drug (new drug combination of registered nifedipine and lidocaine in a new dosage form – ointment). Estestvennye i tehnicheckie nauki, 2017; 3: 123–30 (in Russian).
4. A guide to preclinical research of medicines (ed. by Mironov A.N.). Moscow: Griff and K, 2012; 944 (in Russian).
5. Groshilin B.S., Cherkasov M.F., Panchenko S.N. Results of the modeling of chronic anal fissures in the experiment. Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii: prilozhenie: Appendix № 34, 2009; vol. XIX, 5: 134 (in Russian).
6. Adiev R.F., Kuklin D.S., Latypov Kh.I. et al. Experimental model of chronic anal fissure. Vestnik molodyh uchenyh Respubliki Bashkortostan 2012; 5: 5 (in Russian).
7. Popova L.N. How to change the boundaries of the newly formed epidermis in the healing of wounds: the author's abstract. Dis. doc. med. sciences. Voronezh, 1942; 22 (in Russian).
8. Semchenko V.V., Barashkova S.A., Nozdrin V.N., Artemiev V.N. Histological technique. 3rd ed. Omsk-Orel: Omsk Regional Printing House, 2006; 290 (in Russian).
9. Khafizyanova R.Kh., Burykin I.M., Aleeva N. Mathematical statistics in experimental and clinical pharmacology. Kazan: Medicine, 2006; 373 (in Russian).