

Министерство сельского хозяйства Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет
ветеринарной медицины»

На правах рукописи

ИВАНОВА КАРИНА

**Фармацевтическая разработка и экспериментальное исследование нового
ранозаживляющего средства на основе октенидина дигидрохлорида**

4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и
токсикология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук

Научный руководитель:
кандидат ветеринарных наук, доцент
Лунегов Александр Михайлович

Санкт-Петербург

2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1 Этиопатогенез повреждений кожи.....	10
1.2 Фармакокоррекция повреждений кожи.....	14
1.3 Роль вспомогательных компонентов в ранозаживляющих лекарственных препаратах.....	19
1.4 Четвертичные аммониевые соединения.....	23
2. ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ.....	34
2.1 Материалы и методы исследования.....	34
2.2 Результаты собственных исследований.....	43
2.2.1 Фармацевтические исследования геля с октенидином дигидрохлоридом	43
2.2.2 Исследование антимикробной активности геля с октенидином дигидрохлоридом.....	45
2.2.3 Токсикологические исследования геля с октенидином дигидрохлоридом	47
2.2.3.1 Исследование острой пероральной токсичности.....	47
2.2.3.2 Исследование острой кожной токсичности.....	53
2.2.3.3 Исследование накожной субхронической токсичности.....	62
2.2.3.4 Изучение сенсibiliзирующей активности.....	65
2.2.4 Исследование ранозаживляющей активности на лабораторных животных	67
2.2.5 Исследование ранозаживляющей активности на собаках.....	78
2.2.6 Исследование ранозаживляющей активности на коровах.....	89
3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	104
3.1 Обсуждение результатов исследования.....	104
3.2 Выводы.....	110
ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ.....	112

РЕКОМЕНДАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	113
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	114
4. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	115
5. ПРИЛОЖЕНИЯ.....	137

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Проблема скученного содержания сельскохозяйственных животных, дефекты оборудования, негуманное обращение персонала приводит к травматизации животных [102, 107, 114, 115]. Доля раневых поражений среди сельскохозяйственных животных составляет около 40,0 % [8, 11, 63, 65, 71, 72, 131]. Мелкие домашние животные, такие как кошки и собаки, зачастую получают повреждения кожи на прогулках при драках, а также при оперативных вмешательствах. По литературным данным, доля раневых поражений среди кошек и собак составляет около 30,8 % [101, 104, 106].

Существует большой арсенал лекарственных средств и форм для лечения раневых патологий. В зависимости от фазы раневого процесса используют различные лекарственные препараты в форме мази, геля, спрея, раствора и др. [52]. Большое значение имеет количество действующих веществ, их свойства и синергетический эффект препаратов, действие которых потенцируют вспомогательные компоненты [70, 108]. В настоящее время наиболее предпочтительны комплексные препараты с разносторонним фармакологическим действием [3, 98].

При лечении раневых патологий важна скорость ранозаживления и противовоспалительный эффект и не менее важны антимикробные свойства лекарственного средства, чтобы минимизировать возможность применения системных антимикробных препаратов, и, как следствие, рост лекарственной устойчивости [11, 48, 125, 133, 142], так как в настоящее время в современном мире растет антибиотикорезистентность микроорганизмов, что является одной из приоритетных проблем как в медицине, так и ветеринарии [12, 16, 76, 77, 97].

На сегодняшний день в ветеринарии при комплексном лечении ран различной этиологии часто используют антисептические препараты, относящиеся к химической группе бигуанидинов, в частности хлоргексидин, в различных лекарственных формах и концентрациях [13, 14, 17, 65, 146]. К группе бигуанидинов также относится октенидина дигидрохлорид, который представляет

научный интерес при создании новых антисептических препаратов в ветеринарной практике, так как является катионным поверхностно-активным антимикробным соединением. Поэтому поиск и разработка новых ветеринарных препаратов безусловно является актуальной задачей, в связи с постоянно меняющейся ситуацией в ветеринарии, что особенно важно в рамках концепции импортозамещения лекарственных средств для ветеринарного применения, появлением резистентных микроорганизмов к существующим лекарственным средствам и необходимостью повышения эффективности лечения ран различной этиологии [19, 22, 42, 105].

Степень разработанности темы. В современной ветеринарной медицине при комплексном лечении раневых патологий у животных наиболее часто применяют антисептические препараты, такие как хлоргексидина биглюконат 0,05 % водный раствор, мирамистин (бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммоний хлорид моногидрат), ихтиоловую мазь, деготь березовый, в том числе и содержащие антибиотики или металлы, например, тетрациклин спрей (окситетрациклин), чими спрей (окситетрациклин), алюминий спрей (порошок алюминия), аргумитсин, при лечении гнойных ран часто применяют мазь левомеколь, (диоксометилтетрагидропиримидин, хлорамфеникол) [19, 42, 73, 132, 148, 145].

В работах российских и зарубежных авторов, при повреждении кожи и глубже лежащих тканей, наиболее часто используют эффективные и безопасные антисептические средства из группы четвертичных аммониевых соединений (ЧАС) [110, 152, 124, 148, 128]. Одним из перспективных лекарственных веществ в ветеринарной практике является октенидина дигидрохлорид из группы современных ЧАС, который успешно применяется в медицине в качестве антисептического средства, обладающий фунгицидным и вирулицидным действием [28, 95, 155, 128].

Указанные положения определили направленность работы и выбор подходов при разработке нового ранозаживляющего средства для ветеринарного применения

на основе октенидина дигидрохлорида и изучении его фармако-токсикологических свойств.

Цель и задачи исследования. Целью проведения исследования было разработать новое ранозаживляющее лекарственное средство на основе октенидина дигидрохлорида и изучить его терапевтическую эффективность.

Для достижения цели были сформированы следующие задачи:

- проанализировать фармацевтический рынок антисептических ранозаживляющих препаратов для ветеринарного применения;
- разработать состав и изучить фармацевтические характеристики нового ранозаживляющего средства на основе октенидина дигидрохлорида;
- провести фармако-токсикологическую оценку ранозаживляющего средства на основе октенидина дигидрохлорида для ветеринарного применения;
- определить ранозаживляющую способность средства на основе октенидина дигидрохлорида на лабораторных животных;
- изучить эффективность ранозаживляющего средства на основе октенидина дигидрохлорида в производственных условиях.

Научная новизна. Разработано комплексное ранозаживляющее средство, состоящее из октенидина дигидрохлорида, декспантенола, действия которых дополняют низкомолекулярная гиалуроновая кислота и 1,2-пропиленгликоль. Токсикологическим исследованием для данного лекарственного средства определен V класс опасности. Экспериментально получены фармакологические характеристики нового ранозаживляющего средства на основе октенидина дигидрохлорида и разработана эффективная схема применения препарата с учетом патологического процесса раневого поражения и фазы заживления раны у животных. В Федеральной службе по интеллектуальной собственности зарегистрирован патент на изобретение № 2857591 «Ранозаживляющий гель на основе октенидина дигидрохлорида» от 25.06.2025 года.

Теоретическая и практическая значимость работы. Для ветеринарной медицины предложен новый эффективный и безопасный лекарственный препарат

в форме геля на основе октенидина дигидрохлорида, обладающий антимикробным, ранозаживляющим, противовоспалительным действием. Теоретическая значимость работы заключается в том, что в впервые установлено влияние препарата на организм лабораторных животных, изучены токсикологические характеристики и разработана эффективная схема применения в зависимости от фазы заживления раны. По результатам исследования изданы методические рекомендации. Изложенные в диссертационной работе материалы могут быть использованы в учебном процессе в ветеринарных и сельскохозяйственных высших и средних специальных учебных заведениях, а также в ветеринарной практике.

Методология и методы исследования. В основе методологии выполненной диссертационной работы легли научно значимые работы российских и зарубежных ученых различных направлений, таких как: ветеринарные, медицинские, биологические, химические и фармацевтические направления.

При проведении исследования применялись принципы доклинических исследований на лабораторных животных, фармакологические, фармацевтические, токсикологические методы исследования на основании современных действующих ГОСТов, методических указаний. Полученные в ходе эксперимента данные статистически обрабатывались с применением критерия достоверности по Стьюденту при использовании программного обеспечения «MS Office 2016».

Основные положения, выносимые на защиту:

- Фармако-токсикологические свойства лекарственных средств на основе октенидина дигидрохлорида для ветеринарного применения мало изучены;
- Лекарственное средство на основе октенидина дигидрохлорида для ветеринарного применения по предложенной рецептуре обладает антисептическим действием;
- Лекарственное средство на основе октенидина дигидрохлорида является безопасным для наружного применения на лабораторных животных, собаках и крупном рогатом скоте;

- Лекарственное средство на основе октенидина дигидрохлорида для ветеринарного применения по предложенной рецептуре обладает ранозаживляющим действием.

Степень достоверности и апробация результатов. Материалы диссертационной работы доложены на 78-й международной научной конференции молодых ученых и студентов СПбГУВМ 02.04.2024 (г. Санкт-Петербург), VI Международном конгрессе «Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии» 17.05.2024 (г. Санкт-Петербург), национальной научной конференции профессорско-преподавательского состава, научных сотрудников и аспирантов СПбГУВМ 16.10.2024 (г. Санкт-Петербург), 79-й международной научной конференции молодых ученых и студентов СПбГУВМ 03.04.2025 (г. Санкт-Петербург).

Публикации результатов исследований. По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ, из которых 2 в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ для опубликования основных результатов диссертации на соискание ученой степени доктора наук и кандидата наук (Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии / Legal regulation in veterinary medicine – 1; Международный вестник ветеринарии – 1); в региональной печати – 4. В Федеральной службе по интеллектуальной собственности зарегистрирован патент на изобретение № 2857591 «Ранозаживляющий гель на основе октенидина дигидрохлорида» от 25.06.2025 года.

Личный вклад. Диссертационная работа является результатом исследований, проводимых автором в период с 2022 по 2026 гг. Соискателем самостоятельно были сформированы цель и задачи исследований, составлен план проведения работы. Все исследования, статистическая обработка полученных данных, а также обобщение всего фактического материала, были проведены лично соискателем. Им самостоятельно были написаны статьи, составлены презентации и тексты к выступлениям на конференциях. В статьях, опубликованных совместно с соавторами, научный вклад соискателя составляет 90,0 %. Соавторы не возражают

в использовании данных результатов.

Соответствие диссертации паспорту научной деятельности. Диссертация соответствует паспорту научной деятельности 4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология: пункты 18, 19, 21.

Объем и структура диссертации. Диссертация на соискание кандидата ветеринарных наук состоит из введения, трех глав, обсуждений, заключения, выводов, практических предложений, рекомендаций и перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений, списка использованной литературы, приложения. Текст диссертации изложен на 142 страницах машинописного текста, иллюстрирован 22 таблицами, 35 рисунками, 6 приложениями. Библиографический указатель включает 158 источника: из них 115 русскоязычных, 43 зарубежных.

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Этиопатогенез повреждений кожи

В современном животноводстве существует проблема случайной и умышленной травматизации, которая ведет к снижению продуктивности и качества жизни промышленных животных [72, 113, 115]. Данная проблема также актуальна для мелких домашних животных, которая ведет к снижению качества жизни животного и его владельца [106, 131].

Повреждение целостности кожи или слизистых оболочек, как правило сопровождается местным воспалением, болью, кровотечением. Существуют различные классификации ран по происхождению, по микробной обсемененности, срокам заживления, проникновению в полости [10, 27, 30, 52, 57, 71, 72, 81, 88, 104].

По происхождению раны бывают колотые, резаные, укушенные, рваные, ушибленные, огнестрельные и др.

Колотые раны – повреждение тканей с ровными краями, которое наносится узким острым предметом. Колотые раны могут быть слепые и сквозные, с ранением внутренних органов и без. Главное осложнение колотых ран – возникновение анаэробной инфекции [10, 27, 30, 52, 71, 72, 65].

Резаные раны – повреждение тканей с ровными краями, которое наносится широким острым предметом. Характерно сильно кровотечение, зияние раны, длина превосходит ширину раны. Может быть поверхностной, а также затрагивать мышцы, сосуды и нервы, внутренние органы [10, 27, 30, 52, 71, 72, 65].

Укушенные раны – повреждение тканей организма, наносимое животными. Они могут быть различными по глубине и площади поражения. Края раны как правило не ровные, сама рана контаминирована микроорганизмами, которые передаются при укусе. Особо опасное осложнение – передачи со слюной вируса бешенства [10, 27, 30, 52, 71, 72, 65, 102].

Рваные раны – повреждения тканей, которые образуются при скользящем ударе тупым предметом, когда превышает физическая способность мягких тканей к растяжению. Края рваных ран всегда не ровные. Выделяют рваные

размозженные раны, при которых имеется большая площадь механического разрушения и омертвления тканей [10, 27, 30, 52, 71, 65, 72].

Ушибленные раны – повреждение тканей, наносимое тупым предметом. Характерен сильный болевой синдром, возникновение кровоизлияний. Возможно формирование некроза ушибленных тканей [10, 27, 30, 52, 65, 71, 72].

Огнестрельные раны – повреждения, наносимые боевыми снарядами. При огнестрельной ране имеется входное отверстие, раневой канал, при сквозном ранении – выходное отверстие. Вокруг раневого канала образуется зона первичного некроза, через некоторое время вокруг огнестрельной раны образуются очаги вторичного некроза. Рана высоко контаминирована микроорганизмами. Частое осложнение – наличие инородного тела в раневом канале [10, 27, 30, 52, 71, 65, 72].

Классификация по микробной обсеменённости включает в себя асептические, инфицированные и контаминированные раны [10, 27, 30, 71, 72, 88, 145].

Асептические раны – такое повреждение целостности тканей, которое произошло в условиях операционной в асептических условиях, без удаления гнойных образований. Возможно присутствие микрофлоры до 1×10^2 КОЕ [10, 30, 65, 71, 72, 88, 145].

Инфицированные раны – повреждение целостности тканей с количеством микрофлоры 1×10^6 КОЕ относятся к гнойно-воспалительным ранам. Контаминированные раны – такие раны, количество микрофлоры в которых 1×10^4 , без признаков гнойного воспаления [10, 27, 30, 65, 71, 88, 145].

По срокам заживления различают острые и хронические раны. Острыми раны считаются при заживлении сроком до 3 недель; хронические – долго заживающие, от 3 недель [10, 27, 30, 65, 71, 72, 88].

По проникновению в полости организма раны бывают проникающие и непроникающие [10, 27, 30, 71, 72, 88].

В зависимости от вида и этиопатогенеза раны предполагается использование различных препаратов. В зависимости от фазы раневого процесса необходимо использовать препарат с преимущественным антисептическим действием,

ранозаживляющем действием и др. Ранозаживление в первую фазу направлено на антисептическое действие, более того необходимо обеспечить свободный отток жидкости, во вторую фазу – на ранозаживление и предотвращение вторичного инфицирования, в третью направлено на стимуляцию эпителизации и ускорение образования рубца [9, 33, 34, 52]. В связи с этим наиболее практичным и целесообразным является использование комбинированных препаратов, на основе антисептических компонентов, в особенности ЧАС, некоторых ранозаживляющих компонентов (низкомолекулярная гиалуроновая кислота, декспантенол) и вспомогательных веществ, которые будут потенцировать эффект друг друга [38, 145]. Выделяют три фазы раневого процесса: воспаление, пролиферация и созревание [10, 27, 30, 71, 72].

Фаза воспаления характеризуется освобождением раны от мертвых участков тканей и инородных тел. В первую фазу в рану поступает значительное количество крови, которая прочищает пораженную часть тканей, а также приносит в очаг поражения белок фибриноген. Более того в результате повреждения тканей, высвобождается некоторое количество медиаторов воспаления. Изначально в первые 5-10 минут происходит вазоконстрикция сосудов и тромбообразование, далее происходит вазодилатация, из-за высвобождения гистамина, брадикинина и серотонина. Проницаемость сосудистых стенок увеличивается, происходит отек и покраснение поврежденных тканей. В результате отека сдавливаются ткани, что обуславливает боль в области поражения. Более того отек в области раны является первичным механизмом защиты, который обеспечивает минимизацию контакта подлежащих тканей с микроорганизмами. Повышение проницаемости сосудистых стенок способствует миграции лейкоцитов в область поражения. Лейкоциты, в свою очередь, способствуют очищению раны за счет высвобождения ферментов, разрушающих мертвые ткани и микроорганизмы. Через 1-2 суток в очаг повреждения приходят моноциты, трансформирующиеся в макрофаги. Через 3-4 суток их количество преобладает. Макрофаги фагоцитируют мертвые ткани, инородные частицы, способствуют ангиогенезу. На 5 сутки начинается миграция

фибробластов и эндотелиальных клеток в зону поражения. Наступает 2 фаза процесса раневого заживления [9, 10, 30, 52, 66, 71, 72, 86].

Фаза пролиферации продолжается от 5 суток до 3 недель. Важнейшим аспектом данной фазы является формирование фибриновой сетки (за счет миграции фибробластов и эндотелиальных клеток). Фибробласты образуют коллаген, эластин, протеогликаны и ферменты, в том числе коллагеназу. Таким образом, фибробласты контролируют образование и разрушение коллагена в области поражения тканей. В результате образуется грануляционная ткань, рана уплотняется. Начинается миграция кератиноцитов и эпителизация раны. Наступает 3 фаза процесса раневого заживления [9, 10, 30, 52, 66, 71, 72, 86].

Фаза созревания характеризуется закрытием раны и формированием рубца. Коллагеновые волокна уплотняются, изменяют свое положение на параллельное. Старые волокна разрушаются коллагеназой, на их месте образуются новые. Продолжается неоангиогенез, некоторые из сосудов не сохраняются, так как при синтезе коллагена снижается потребность в кислороде. В зоне раны количество капилляров меньше, чем в том же органе на непораженном участке. Заживление раны оканчивается образованием рубца с возвращением к нормальному функционированию органа [9, 10, 30, 52, 66, 72, 86].

Выделяют несколько видов заживления раны: первичным натяжением, вторичным натяжением и заживление под струпом [9, 10, 27, 30, 52, 66, 71, 72, 86, 88].

Заживление первичным натяжением – вид заживления, при котором края раны ровные, отстают друг от друга не более чем на 1 см с отсутствием раневой инфекции и нагноений. Края можно свести наложением швов, скоб, лейкопластырем. В первые дни заживления края раны непрочно склеиваются за счет фибрина, прочное склеивание происходит примерно на 8 день, формирования рубца – через несколько недель. Результат заживления первичным натяжением – формирование тонкого малозаметного рубца. Наиболее часто заживление первичным натяжением происходит при операционных ранах, неглубоких линейных порезах [9, 27, 30, 52, 71, 72, 86, 88].

Заживление вторичным натяжением – вид заживления, при котором дефект тканей глубокий, края раны не ровные, имеется нагноение. Края раны невозможно соединить. Заживление происходит за счет восполнения дефекта грануляционной тканью с последующей эпителизацией и образованием грубого рубца [9, 27, 30, 52, 57, 71, 72, 86, 88].

Заживление под струпом – вид заживление небольших поверхностных повреждений, когда в области дефекта скапливается сукровица, в том числе фибрин, засыхает и превращается в корку (струп). Под струпом происходит эпителизация, через 5-7 дней струп отпадает с образованием рубца. Если струп снять раньше времени, то заживление пойдет по пути вторичного натяжения [9, 10, 27, 30, 52, 71, 72, 86, 88].

1.2 Фармакокоррекция повреждений кожи

В зависимости от фазы раневого процесса фармакокоррекция повреждений кожи отличается. Лечение ран в фазу воспаления направлено на подавление инфекционного процесса и воспаления. Более того необходимо обеспечить свободный отток жидкости. Для обеспечения бактерицидного и бактериостатического действия рекомендовано применения антисептиков [27, 30, 51, 52, 68, 72, 145]. Наиболее часто применяют различные виды четвертичных аммониевых соединений, например, раствор хлоргексидина, октенидин в комбинации с феноксиэтанолом, бензилдиметиламмонийхлорид. Для свободного оттока жидкости применяют водорастворимые мази, гели, линименты. В мягких лекарственных формах в качестве вспомогательных стабилизирующих веществ применяют ПЭГ, ПВП, 1,2-пропиленгликоль, метиловый эфир целлюлозы, карбопол и др. Поскольку ПЭГ обладает бактериостатическим действием по отношению ко многим видам стрептококков и стафилококков, его применение наиболее оправдано для изготовления мазей, используемых в первую фазу раневого процесса [30, 33, 145]. К таким препаратам относят мазь Левомеколь, линимент 5% стрептоцида растворимый, мазь 5 % диоксициноловая и др. Также в первую фазу ранозаживления применяют сорбенты и протеолитические ферменты.

Сорбенты используют для ран, сопровождающихся сильной экссудацией. Наиболее часто применяют Асептисорб. Данный сорбент представлен в различных комбинациях, таких как: с анестетиком анилокаином (Асептисорб А), антисептиком диоксидином (Асептисорб Д) и др. Асептисорб обладает дренирующим и кровоостанавливающим эффектом, поэтому целесообразно его использовать в первую фазу ранозаживления. Есть рекомендации по применению протеолитических ферментов при заживлении ран в первую фазу. Наибольший эффект протеолитических ферментов наблюдается при лечении гнойно-некротических ран, однако их действие краткосрочное, наиболее активны в нейтральном рН, но поскольку в гнойной ране рН кислое, в данном случае необходимо использование ферментов в комбинации с другими препаратами [29, 30, 43, 52, 57, 64, 71].

Лечение ран в фазу пролиферации направлено на стимуляцию ранозаживления, предотвращения вторичного инфицирования. Экссудация прекращается, поэтому оправдано применение жирорастворимых мазей, гидрогелей, ранозаживляющих пленок [27, 37, 68, 72, 145]. Необходимо поддержание оптимального уровня влажности в ране. Из мазей чаще применяют мазь Метилурацил, гидрогели ранозаживляющие Апполо, Эскалет и др., ранозаживляющие пленки Nuamatrix, Супрасорб Ф, Tattoo revive (Protective tattoo film) и др. [33]. Пленки, используемые для заживления ран, состоят из полимеров с клеевой основой. Основные плюсы: прозрачность, гибкость, атравматичная адгезивность к ранам, не требуют фиксирующих повязок. Являются полупроницаемыми по отношению к кислороду, водяным парам, практически не проницаемы по отношению к влаге и бактериям. Оправдано использование гидрогелевых повязок, которые являются распространенными для применения формами в медицине. Наиболее известны: Гидросорб, Matopat Medisorb G, Curafil, Альтек про. Плюсами являются длительное удерживание на коже, прозрачность повязок. Перед нанесением гидрогелей необходимо сбрить шерстный покров. Однако гидрогели сокращают доступ кислорода к ране, из-за чего может возникнуть парниковый эффект. Более того гидрогели могут усыхать при

длительном хранении. Показаниями к применению гидрогелей являются язвы, пролежни, неинфицированные и хронические сухие раны, ожоги II степени, раны после пластических и косметологических операций. Если у раны есть отделяемое – применение гидрогелей не рекомендовано в виду возможности развития вторичных инфекций, возникновения парникового эффекта. Во вторую фазу ранозаживления не менее эффективны гидроколлоидные повязки, которые представляет собой гетерогенную систему, матрикс которой, как правило, представлен в виде полупроницаемых пленок, пен, нетканых полиэфирных материалов, содержащих межфазный слой гидрофильных коллоидных частиц на основе коллагена, желатина, целлюлозы и их производных. Гидроколлоиды не пропускают влагу и микроорганизмы. Наиболее известны: Гидроколл, Комфилл Плюс и др. Показания к применению: лечение неглубоких неинфицированных ран без признаков воспаления, не содержащих гноя и некротических тканей, а именно: послеоперационные раны, ожоги I и II степени, трофические и диабетические язвы со слабым и умеренным количеством выделений, пролежни [33, 51, 58, 68, 71, 72].

Лечение ран в фазу созревания направлено на стимуляцию эпителизации и ускорение образования рубца. Для этого оправдано продолжение применение мазей с декспантенолом, защитные повязки. Более того имеются данные о положительном влиянии физиотерапевтических методов, таких как обработка низкочастотным ультразвуковыми волнами и др. [27, 29, 30, 52, 71, 72, 132].

В современной ветеринарной практике наиболее часто применяются комбинированные препараты или совокупность нескольких однокомпонентных препаратов для достижения наилучшей эффективности лечения. Для заживления ран также наиболее предпочтительно использование комбинированных средств, в состав которых входят синергетические компоненты.

По спектру активности различают препараты широкого и узкого спектра действия. По количеству компонентов – однокомпонентные и комбинированные препараты. По действию на рост микроорганизмов – бактериостатические и бактерицидные. По направленности действия существуют антимикробные, противопаразитарные и противогрибковые средства [1, 20, 30, 34, 37, 55, 56, 108].

При анализе антисептических ранозаживляющих средств было выявлено, что на рынке помимо однокомпонентных препаратов, находится большое количество комбинированных средств, что обуславливается более широкой областью применения. Основными действующими веществами являются: хлорамфеникол, диоксидин, метилурацил, хлоргексидина биглюконат, мирамистин, сукцинат хитозана, лидокаин, бензокаин, декспантенол [1, 7, 14, 17, 20, 30, 34, 56, 58, 64, 69, 81].

Хлорамфеникол, или левомецетин, является антибиотиком ароматического ряда, угнетает синтез белка на уровне рибосом и обладает бактериостатическим действием. Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе действует на группу кишечной палочки, риккетсии, хламидии, возбудителей бруцеллеза, туляремии. Однако синегнойная палочка и клостридии, которые часто вызывают заболевания кожи и мягких тканей, не чувствительны к хлорамфениколу. Содержится в таких ветеринарных препаратах, как Раносан мазь, Раносан порошок, Левомеколь-вет, линимент синтомицина (1 %, 5 %, 10 %), Стоп-зуд спрей, аэрозоль Феникс и др. [1, 2, 7, 17, 30, 34, 40, 58, 63, 64, 69, 96].

Диоксидин – производное хиноксалина. Является антимикробным препаратом широкого спектра, механизм действия которого связан с избирательным подавлением синтеза ДНК и влиянием на клеточную стенку микроорганизмов. Обладает бактерицидным действием по отношению к протее, клебсиеллам, синегнойной и дизентерийной палочкам, сальмонеллам, стрептококкам, стафилококкам, а также анаэробам. Содержится в следующих ветеринарных препаратах: Раносан мазь, Зоодерм [2, 5, 15, 17, 23, 24, 25, 34, 39, 58, 108].

Метилурацил (2,4-диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин) – обладает анаболической и антикатаболической активностью, способствует нормализации обмена нуклеиновых кислот, ускоряет регенерацию тканей, оказывает противовоспалительное действие, а также стимулирует клеточные и гуморальные факторы защиты. Применяют для ускорения заживления дефектов целостности кожных покровов. В качестве компонента включен в ветеринарные препараты

Раносан мазь, Раносан порошок, РанодезВЕТ спрей, мазь Левомеколь-вет, Тетрацилин [2, 14, 17, 30, 34, 40, 50, 93].

Хлоргексидин является производным бигуанида. Активен по отношению к клебсиеллам, сальмонеллам, стафилококкам (в том числе *S. aureus* MRSA), стрептококкам, группе кишечной и синегнойной палочки, протеею, а также грибов рода кандида, малассезия, трихофитонов, эпидермофитонов. Хлоргексидин взаимодействует с фосфатными группами поверхности микроорганизма, нарушает липопротеиновую мембрану, изменяет осмотическое равновесие и способствует выходу из клетки ионов калия и фосфора, что приводит к гибели микроорганизма. Проводились исследования, в ходе которых была доказана активность хлоргексидина в присутствии крови и гноя [64]. Наиболее часто применяют хлоргексидина биглюконат в форме водного раствора. Процентное содержание компонента варьируется от 0,05 % до 20 %. Присутствует в следующих ветеринарных препаратах: Гексидерм, Ивермек-спрей, Капли глазные Алезан и др. [7, 17, 21, 30, 34, 41, 63, 64, 65, 74, 85, 90, 100, 108, 132, 155, 128].

Мирамистин относится к четвертичным аммониевым соединениям. Механизм его действия основан на увеличении проницаемости мембраны клетки микроорганизма; происходит её набухание, осмотический шок и, как следствие, цитолиз. Мирамистин проявляет бактерицидное действие. Активен в отношении стафилококков, стрептококков, синегнойной и кишечной палочек, клебсиелл, а также анаэробных бактерий и полирезистентных к антибиотикам микроорганизмам. Мирамистин обладает фунгицидным действием по отношению к аспергиллам, грибам рода пеницилиум, кандида, а также в отношении малассезий и дерматофитов, более того обладает вирулицидным действием. Входит в состав препарата Мигстим [4, 17, 34, 87, 91, 94, 128].

Сукцинат хитозана ускоряет эпителизацию раневого и ожогового дефекта кожи без образования рубцов, стимулирует обмен веществ и рост коллагеновых волокон. В настоящее время применяется в небольшом количестве лекарственных препаратов и является перспективным компонентом для изготовления

ранозаживляющих средств, также входит в состав препарата Мигстим [4, 17, 30, 34, 82, 87, 120, 123, 132].

Лидокаин - местный анестетик, является производным ацетамида. Обладает длительностью действия 1-1,5 часа. Механизм действия заключается в уменьшении проницаемости мембраны нейрона для ионов натрия, в результате чего понижается скорость деполяризации, повышается порог возбуждения, что приводит к местной потере чувствительности. В качестве компонента присутствует в препаратах Фунгин Форте, Раносан порошок, Раносан мазь, Стоп-зуд спрей, Мазь Экзеконт, Ивермек-гель и др. [2, 17, 30, 45, 79].

Бензокаин - местноанестезирующее средство, производное аминобензойной кислоты. Механизм действия заключается в уменьшении проницаемости клеточной мембраны для ионов натрия, вытеснении ионов кальция из рецепторов, расположенных на внутренней поверхности мембраны, из-за чего происходит блокирование нервных импульсов. Длительность действия на слизистых оболочках 15-20 минут. Присутствует в препаратах Гексидерм, РольфКлуб 3D ушные капли, Отидез и др. [14, 17, 30, 34, 62, 108]

Декспантенол является провитамином В5, производное пантотеновой кислоты. Ускоряет эпителизацию кожи, снимает раздражение, пролонгирует действие лекарственных средств, оставляет на раневой поверхности микроскопическую пленку. Следуя из этого, декспантенол является одним из наиболее рациональных компонентов в ранозаживляющих препаратах и их комбинациях. Присутствует в качестве компонента в дерматологических средствах: РанодезВЕТ спрей, Ивермек-гель и др.[1, 14, 17, 46].

1.3 Роль вспомогательных компонентов в ранозаживляющих лекарственных препаратах

При изготовлении лекарственных препаратов помимо действующий веществ используют вспомогательные компоненты, которые являются стабилизаторами, консервантами, эмульгаторами и т.д. Также вспомогательные компоненты могут оказывать антисептическое и ранозаживляющее действие.

В качестве стабилизаторов наиболее часто применяют ПВП (поливинилпирролидон), ПЭО-400 (полиэтиленоксид), 1,2-пропиленгликоль, аквасорб, карбопол [33, 89, 109].

ПВП – стабилизирует суспензии и эмульсии, хорошо растворяется в воде и органических соединениях, образует комплексы с органическими соединениями, способен связывать продукты распада белков, в больших количествах, токсичен. 1,2-пропиленгликоль – стабилизатор в суспензиях и эмульсиях, способен улучшать проницаемость кожных покровов, обеспечивая быстрое проникновение действующего вещества. Аквасорб – метиловый эфир целлюлозы. Устойчив к действию химических реагентов, нетоксичен, физиологически инертен, при высыхании образует прозрачную, бесцветную, высокопрочную пленку без цвета и запаха, способную предохранять раневую поверхность от загрязнения и поражения микроорганизмами. Карбопол – сополимер акриловой кислоты и полифункциональных сшивающих агентов. Не оказывает сенсibiliзирующего и раздражающего действия. Оказывает пролонгирующее действие, более полно и равномерно высвобождая лекарственные вещества. Поглощает кожные экскреторные продукты, хорошо распределяется по коже и слизистым оболочкам. ПЭО-400 – легко наносится на кожу, не препятствует газообмену, не нарушает деятельность желез, обладает бактериостатическим действием в отношении стафилококков и стрептококков, осмотически активен. В присутствии ПЭО повышается антимикробная активность антибиотиков, сульфаниламидов, антисептиков, обезживает микробную клетку, ослабляет патогенные вирулентные свойства микробного возбудителя. ПЭО-400 гидрофилен, способствует повышению растворимости и биодоступности малорастворимых в воде лекарственных средств [33, 51, 68].

Хаджиева З.Д. и соавторы в эксперименте доказали, что ПЭО-400 обладает высокой стабильностью, лекарственная композиция не расслаивается, вязкость низкая, поэтому данный компонент можно использовать для создания спрея [111]. Карбопол – высоко стабилен, при хранении не выпадал в осадок, имеет сильную вязкость, поэтому хорошо применим для изготовления геля. ПВП, Аквасорб и 1,2-

пропиленгликоль при хранении выпадали в осадок. В исследовании Поздняковой Т.А. в качестве эмульгаторов-загустителей предлагаются твины, спены, Т-2, производные целлюлозы для устранения расслоения и суспензионных мазей и линиментов в особенности [89]. В качестве антиоксидантов предлагаются бутилокситолуол и натрия метабисульфит для предохранения основы от окисления и повышения химической и физической стабильности мазей. Для повышения микробиологической стабильности мазей и их основ, увеличения сроков хранения, предлагается использование консервантов: тимол, фенол, кислота сорбированная, натрия бензоат, нипагин, нипазол, спирт бензиловый [89, 111].

В ранозаживляющих лекарственных и косметических препаратах широко используется пантотеновая кислота, которая ускоряет эпителизацию кожи, снимает раздражение, пролонгирует действие лекарственных средств, оставляет на раневой поверхности микроскопическую пленку, что можно использовать для создания лекарственной формы для наружного применения [27, 33, 46].

Перспективным компонентом для лекарственных препаратов, обладающих ранозаживляющим эффектом является декспантенол. Декспантенол – органический спирт, провитамин В5, амид монокарбоновой кислоты, который представляет собой 3,3-диметилбутанамид, замещенный гидроксигруппами в положениях 2 и 4 и 3-гидроксипропильной группой в карбомильном азоте. Быстро впитывается кожей и превращается в пантотеновую кислоту. В свою очередь пантотеновая кислота входит в состав Коэнзима А (КоА), который катализирует синтез жирных кислот и сфинголипидов, входящих в состав рогового слоя кожи. За счет чего усиливается синтез АТФ, что способствует защите клеток организма от окислительного стресса и воспалительной реакции [18, 46, 49, 60, 83, 84, 118, 156].

Группа производных пантотеновой кислоты включает в себя соли пантотеновой кислоты (натрия и кальция пантотенат), простые и сложные эфиры пантотеновой кислоты, DL-пантенол, декспантенол ((=D-(+)-пантотениловый спирт), простые тиоэфиры пантотеновой кислоты, пантотенилтриацетат. В лекарственных и косметических средствах предпочтительно использование

декспантенола. По химическому строению декспантенол похож на пантотеновую кислоту, однако у пантотеновой кислоты имеется карбоксильная группа, в то время как у декспантенола – гидроксильная группа –ОН, благодаря которой он легко проникает через кожу и метаболизируется до пантотеновой кислоты [46, 60, 80, 83, 140].

Согласно ГРЛС Минздрава РФ на современном отечественном рынке медицинских препаратов зарегистрировано 83 лекарственных средства, в состав которых входит декспантенол. Формой выпуска данных препаратов в основном являются гели, крема, мази, также представлены спреи и капли назальные. Некоторые лекарственные препараты являются комбинированными. В их состав включены хлоргексидин, ксилометазолин, лидокаин и др. Согласно ФГИС Ирена на отечественном рынке ветеринарных препаратов представлено 7 лекарственных средств, в состав которых входит декспантенол, 4 из них - витаминные препараты для энтерального применения, 1 – раствор для внутриматочного применения, 1 – раствор для наружного применения, 1 – гель для наружного применения [14, 17, 22].

Декспантенол является перспективным для создания мягких лекарственных форм и спреев в ветеринарных лекарственных препаратах в качестве ранозаживляющего компонента. Декспантенол является эмоментом – удерживает влагу кожных покровов, восстанавливает билипидный слой. Более того декспантенол улучшает барьерные свойства кожи и ускоряет заживление ран. Его увлажняющий и ранозаживляющий эффекты взаимосвязаны. Декспантенол увеличивает подвижность липидных и белковых структур рогового слоя кожи на молекулярном уровне, тем самым в обезвоженных участках кожи повышается гидратация. Также стимулируется регенерация эпидермиса за счет усиления его дифференцировки и синтеза липидов. Пантотеновая кислота стимулирует выработку глюкокортикостероидов, что объясняет её умеренное антиаллергическое действие и синергизм к синтетическим ГКС [46, 49, 60, 84, 156].

В эксперименте было доказано, что применение 5 % декспантенола 2 раза в день в течение 7 дней способствовало восстановлению и поддержанию гидратации

кожи. Более того не было выявлено воздействия на микрофлору кожи [116]. При применении препаратов с декспантенолом увеличивалась переносимость атопического дерматита, снижалась выраженность ксероза, зуд и, как следствие, увеличивалось качество жизни. У пациентов с атопическим дерматитом декспантенол понижал ксероз на 30 %, у пациентов с ихтиозом – на 24 %, у пациентов с псориазом – на 26 %, при сенильном зуде – на 41 %. Предпочтительно доля декспантенола составляет от 0,1 до 95 % мас., особенно от 0,5 до 50 % мас., предпочтительно от 0,5 до 30 % мас., в каждом случае в пересчете на все количество активного вещества [18, 80, 118, 138, 140, 156, 116, 157, 158].

Помимо применения декспантенола и пантотеновой кислоты в дерматологической практике в качестве противовоспалительного и ранозаживляющего средства, имеются данные, что декспантенол возможно использовать внутрь в качестве противоязвенного препарата. Большим преимуществом также является высокая безопасность декспантенола – у мышей ЛД₅₀ при пероральном введении составляет 15000 мг/кг. В исследованиях С.Х. Доба показано, что разработанный гель, содержащий декспантенол 0,43 %, таурин 4 % и хитозан 1 % при однократном профилактическом пероральном применении на модели НПВС-гастропатии проявляет умеренную противоязвенную активность и превышает активность препарата сравнения висмута трикалия дицитрата [26, 84].

1.4 Четвертичные аммониевые соединения

Рынок антисептических средств представлен широким ассортиментом препаратов различных химических групп. В современной медицинской и ветеринарной практике наиболее часто используют четвертичные аммониевые соединения (ЧАС), поскольку большинство из них обладает широким спектром действия и высокой безопасностью [110, 152, 120].

Четвертичные аммониевые соединения – соединения с положительным зарядом на атоме азота, связанные с четырьмя углеродсодержащими группами. Различают моно-ЧАС – основная структура содержит один заряженный атом азота; бис-ЧАС – два заряженных атома азота; мульти-ЧАС – три и более заряженных

атомов азота. ЧАС имеют определенную структуру: заряженные атомы азота называются ядром или фрагментом головы; Спейсер или линкер – участок, соединяющий две головы в бис-ЧАС и мульти-ЧАС; Хвосты – алкильные цепи, отходящие от головы. Широко применяются, так как имеют высокую антисептическую активность, низкую токсичность, хорошо растворяются в воде, многие представители ЧАС не подвергают металл коррозии [110, 152, 120, 150, 119, 130].

Наиболее популярными ЧАС в медицине и ветеринарии являются мирамистин, хлоргексидин, полигексанид. В медицине широко применяют октенидина дигидрохлорид, в то время как в ветеринарной практике нет лекарственных препаратов с данным действующим веществом [17, 65, 95, 121, 152, 150].

Мирамистин – ЧАС алкильной не гетероциклической структуры. Действующим веществом является бензилдиметил[3(миристоиламино)пропил] аммоний хлорид моногидрат. Механизм антисептического действия основан на формировании связи отрицательно заряженных фосфолипидов в мембране клетки микроорганизма с ионом N^+ мирамистина. Гидрофобный хвост молекулы приводит к фрагментации и разрушению наружных мембран микроорганизмов за счет взаимодействия с их липидными комплексами. Мембрана разрыхляется, её проницаемость увеличивается [4, 17, 34, 87, 91, 94, 128].

Мирамистин обладает широким антибактериальным, фунгицидным и противовирусным действием, активизирует процессы регенерации. Обладает противогрибковым действием по отношению к грибам рода *Aspergillus* и рода *Penicillium*, *Rhodotorula rubra*, *Torulopsis gabrata*, патогенным грибам рода *Candida* (*C.albicans*, *C.tropicalis*, *C.krusei*), рода *Trichophyton* (*T.rubrum*, *T.mentagrophytes*, *T.verrucosum*, *T.schoenleini*, *T.violacent*), а также в отношении *Epidermophyton Kaufman– Wolf*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum gypseum*, *Microsporum canis*, *Pityrosporum orbiculare*, *Malassezia furfur* [4, 17, 34, 87, 91, 94, 128].

Более того, мирамистин имеет антибактериальную активность в отношении грамположительных микроорганизмов *Staphylococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*

MRSA, *Streptococcus spp.*, *Streptococcus pneumoniae*; в отношении грамотрицательных микроорганизмов *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella spp.* Имеются сообщения об активности по отношению к госпитальным, полевым штаммам, а также ассоциациям микроорганизмов. Проявляет вирулицидное действие на отношении к вирусу герпеса [4, 17, 34, 87, 91, 94, 128].

Хлоргексидин - симметричный бис-бигуанид, соединенный алкильной цепью, имеет два положительных заряда при рН равном 5-8.5. Имеет бактерицидное действие в основном по отношению к грамположительным микроорганизмам, в особенности к *S. aureus*, менее активен в отношении грамотрицательных бактерий, однако проявляет активность к *P.aeruginosa*. Есть сообщения, что активен по отношению к трепонемам, гонококкам, хламидиям, уреаплазмам. Значительным минусом является то, что хлоргексидин не действует на вирусы и споры [21, 41, 65, 74, 85, 100, 90].

Полигексанид - полимер алкилбигуанида, низкотоксичен, имеет антибактериальную и противогрибковую активность. Имеет менее широкий спектр действия по сравнению с вышеописанными средствами. Активен по отношению к грамположительным бактериям *S.aureus*, из грамотрицательных активен по отношению к *K.pneumoniae*, *A.baumannii*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, и в отношении патогенного гриба *C.albicans* [48, 53, 75,92 ,112].

Октенидин – представитель бис-ЧАС, имеет димерную структуру, где два пиридиновые атома азота соединены алкильным мостиком, с алкиламинозаместителями в пара-положении [28, 38, 59, 92, 95, 126, 147, 136]. Октенидина дигидрохлорид имеет остаточное действие на коже в течение 24 часов, поэтому его применение перспективно в антисептических лекарственных препаратах [141, 143, 122, 153]. Имеет широкий спектр действия в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, грибов, вирусов: *Staphylococcus aureus*, *MRSA*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Aggregatibacter*

actinomycetemcomitans, *Enterococcus faecalis*, *Haemophilus Influenza*, *Proteus mirabilis*, вирулицидно к *SARS-CoV-2* и др. [127, 134, 154, 155, 128].

По химическому строению ЧАС выделяют: моно-ЧАС, бис-ЧАС, мульти-ЧАС и поли-ЧАС. Наиболее известные представители моно-ЧАС мирамистин и бензалкония хлорид; бис-ЧАС – октенидин; мульти-ЧАС – не используются [121, 134, 119, 141, 151, 135].

Моно-ЧАС в своей химической структуре содержит один заряженный атом азота (голова) и четыре заместителя или три заместителя и одну двойную связь. Также имеется хвост – алкильная цепь. В зависимости от длины алкильного хвоста, вещества проявляют различную бактерицидную активность. Оптимальная длина цепи хвоста составляет C₁₂-C₁₄. Фролов Н. А. сообщает, что при изменении ядра ЧАС от аммониевой к более ненасыщенной гетероциклической структуре (имидазолу), микробиологическая активность соединений постепенно уменьшалась. Введение в соединение длинной алкильной цепи ведет к нарушению мембраны клетки микроорганизма и проникновению антисептика внутрь патогена, что увеличивает бактерицидное действие еще сильнее. В эксперименте показано, что большинство моно-ЧАС проявляют подавляющее действие с различной экспозицией и минимальной ингибирующей концентрацией по отношению к *S.aureus*, *E.coli*, некоторые активны по отношению к *C.albicans* и *MRSA* [110, 121, 151, 135].

Бис-ЧАС является синтетическим амфифилом, содержащим в своем составе два катионных азота, спейсер, соединяющий их, и два липофильных алкильных заместителя. Бис-ЧАС могут быть симметричные, обладающие двумя одинаковыми частями с заряженными атомами азота, и несимметричные. Несимметричные могут обладать разными по строению катионными головами, хвостами, и/или спейсером, соединяющим их неравномерно [110, 124, 147, 119]. К симметричным относится октенидина дигидрохлорид, в медицине и ветеринарии не представлены несимметричные бис-ЧАС. В исследованиях было доказано, что бис-ЧАС имеют лучшую подавляющую активность, чем моно-ЧАС. И активны в

отношении *S.aureus*, *MRSA*, *E.coli*, *P.aeruginosa*, *C.albicans*, *A.niger*, *C.neoformans*, *A.fumigatus* [130, 151, 146, 137].

Мульти-ЧАС, в особенности три-ЧАС и тетра-ЧАС, соли с тремя и более заряженными атомами азота в неполимерной молекуле. Данная группа мало изучена, так как имеет дорогой и сложный синтез веществ. Антибактериальная активность мульти-ЧАС выше, в сравнении с моно-ЧАС. Однако в сравнении с бис-ЧАС, антибактериальная активность примерно одинакова. Мульти-ЧАС проявляют подавляющее действие с различной экспозицией и минимальной ингибирующей концентрацией по отношению к *S.aureus*, *MRSA*, *E.coli*, *P.aeruginosa* [110, 152, 151].

Поли-ЧАС являются полимерными структурами в составе с четвертичным азотом. Различают гомогенные поли-ЧАС и сополимерные поли-ЧАС. Поли-ЧАС проявляют подавляющее действие с различной экспозицией и минимальной ингибирующей концентрацией по отношению к *S.aureus*, *E.coli*, *B.cinerea*, *P.debaryanum*, *A. niger* [110, 151].

Таким образом, наибольшим антисептическим действием обладают бис-ЧАС, мульти-ЧАС и поли-ЧАС, в особенности бис-ЧАС. Моно-ЧАС обладают наименьшей антисептической активностью и увеличенным временем экспозиции [110, 152, 141, 151].

Одним из перспективных ЧАС в ветеринарной практике является октенидина дигидрохлорид (ОКТ). ОКТ – химическое соединение, обладающее широким спектром антимикробного действия, также обладает фунгицидным и вирулицидным действием. В медицине имеется 2 зарегистрированных препарата, содержащие ОКТ, в ветеринарии таких препаратов не имеется [14, 17, 38].

Eigner Fabian и др. в своем исследовании сравнивали антисептическое действие препарата на основе октенидина дигидрохлорида Октенисепт и препарата Софтасепт N, содержащий 74,1 %-ной смесь этанола и 10 % 2-пропанола. Исследование проводилось на собаках, которые имели инфицированные и асептические послеоперационные раны (обработка антисептическими препаратами проводилась на каждом этапе операции). Оба препарата показали эффективность,

однако Октенисепт был эффективен в 99,9 % ($p=0,001$), а Софтасепт N в 98,5 % ($p=0,001$). При использовании Октенисепта выросло следующее количество колоний различных микроорганизмов: *Acinetobacter lwoffii* 0-1, *Arthrobacter gandavensis* 0-1, *Bacillus cereus* 0-1, *Bacillus licheniformis* 0, *Bacillus megaterium* 0-1, *Bacillus megaterium* 0-1, *Bacillus mycoides* 0-1, *Bacillus niacin* 0-1, *Bacillus pumilus* 0-1, *Bacillus simplex* 0, *Corynebacterium sp.* 0-1, *Dermacoccus sp.* 0, *Escherichia coli* 0-1, *Fictibacillus arsenicus* 0-1, *Macrococcus sp.* 0-1, *Malassezia pachydermatis* 0-1, *Micrococcus sp.* 0-2, *Moraxella canis* 0-1, *Paenibacillus amylolyticus* 0-1, *Staphylococcus aureus* 0, *Staphylococcus auricularis* 0, *Staphylococcus capitis* 0-2, *Staphylococcus cohnii* 0, *Staphylococcus epidermidis* 0-4, *Staphylococcus equorum* 0, *Staphylococcus felis* 0, *Staphylococcus haemolyticus* 0-1, *Staphylococcus hominis* 0-1, *Staphylococcus pseudintermedius* 0-4, *Streptococcus canis* 0-1, *Streptomyces violaceoruber* 0-1 [127].

Dudek Bartłomiej и др. проводили исследование на определение минимальной ингибирующей концентрации и минимальной концентрации октенидина дигидрохлорида для уничтожения биопленок в разных формах (жидкая форма – препарат Октенисепт и октенидин дигидрохлорид в форме пастилок). В обоих случаях содержание октенидина дигидрохлорида составляет 0,1 г. Для исследования использовали следующие штаммы ATCC: *Staphylococcus aureus* 33,591, *Streptococcus pyogenes* 19,615, *Pseudomonas aeruginosa* 15,442, *Candida albicans* 10,23, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* 29,522. Минимальная ингибирующая концентрация (мг/л) жидкостной формы составила по отношению к *Staphylococcus aureus* 0,244, *Streptococcus pyogenes* 0,244, *Pseudomonas aeruginosa* 0,976, *Candida albicans* 1,803, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* 0,12; Для октенидина дигидрохлорида в форме пастилок - *Staphylococcus aureus* 0,244, *Streptococcus pyogenes* 0,244, *Pseudomonas aeruginosa* 0,488, *Candida albicans* 3,906, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* 0,12. Минимальная концентрация для уничтожения биопленки (мг/л) жидкостной формы составила *Staphylococcus aureus* 3,906, *Streptococcus pyogenes* 3,906, *Pseudomonas aeruginosa* 7,812, *Candida albicans* 31,25, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* 0,24; Для октенидина дигидрохлорида

в форме пастилок *Staphylococcus aureus* 3,906, *Streptococcus pyogenes* 3,906, *Pseudomonas aeruginosa* 15,625, *Candida albicans* 31,25, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* 0,24 [136].

Исследования в стоматологической области проводили Tirali Resmiye Ebru и другие, определяя КОЕ мл⁻¹ через некоторое время экспозиции растворов на коренных и молочных зубах. Использовали растворы 0,1 % октенидина дигидрохлорида, 2 % хлоргексидина, 5,25 % гипохлорита натрия. При использовании 0,1 % раствора октенидина дигидрохлорида на молочных зубах и экспозиции 30 секунд, было обнаружено 33,25 КОЕ мл⁻¹ *E. faecalis*, при экспозиции 1 мин – 22,12 КОЕ мл⁻¹ *E. faecalis*, при экспозиции 5 мин – 6,12 КОЕ мл⁻¹ *E. faecalis*. На коренных зубах при экспозиции 30 сек – 31,25 КОЕ мл⁻¹ *E. faecalis*, 1 мин – 22,12 КОЕ мл⁻¹ *E. faecalis*, 5 мин – 5,75 КОЕ мл⁻¹ *E. faecalis*. При использовании 0,1 % раствора октенидина дигидрохлорида на молочных зубах и экспозиции 30 секунд, было обнаружено 2,87 КОЕ мл⁻¹ *C. albicans*, при экспозиции 1 мин – 1,75 КОЕ мл⁻¹ *C. albicans*, при экспозиции 5 мин – 0,62 КОЕ мл⁻¹ *C. albicans*. На коренных зубах при экспозиции 30 сек – 1,62 КОЕ мл⁻¹ *C. albicans*, 1 мин – 1,12 КОЕ мл⁻¹ *C. albicans*, 5 мин – 0,12 КОЕмл⁻¹ *C. albicans* [126, 155].

При использовании 2 % раствора хлоргексидина на молочных зубах и экспозиции 30 секунд, было обнаружено 60,25 КОЕ мл⁻¹ *E. faecalis*, при экспозиции 1 мин – 42,50 КОЕ мл⁻¹ *E. faecalis*, при экспозиции 5 мин – 10,12 КОЕ мл⁻¹ *E. faecalis*. На коренных зубах при экспозиции 30 сек – 63,62 КОЕ мл⁻¹ *E. faecalis*, 1 мин – 50,25 КОЕ мл⁻¹ *E. faecalis*, 5 мин – 13,87 КОЕ мл⁻¹ *E. faecalis*. При использовании 2 % раствора хлоргексидина на молочных зубах и экспозиции 30 секунд, было обнаружено 3,87 КОЕ мл⁻¹ *C. albicans*, при экспозиции 1 мин – 2,25 КОЕ мл⁻¹ *C. albicans*, при экспозиции 5 мин – 0,62 КОЕ мл⁻¹ *C. albicans*. На коренных зубах при экспозиции 30 сек – 3,37 КОЕ мл⁻¹ *C. albicans*, 1 мин – 1,00 КОЕ мл⁻¹ *C. albicans*, 5 мин – 0,12 КОЕмл⁻¹ *C. albicans* [126, 155].

При использовании 5,25 % гипохлорита натрия на молочных зубах и экспозиции 30 секунд, было обнаружено 114,25 КОЕ мл⁻¹ *E. faecalis*, при экспозиции 1 мин – 88,37 КОЕ мл⁻¹ *E. faecalis*, при экспозиции 5 мин – 36,25 КОЕ

мл⁻¹ *E. faecalis*. На коренных зубах при экспозиции 30 сек – 123,24 КОЕ мл⁻¹ *E. faecalis*, 1 мин – 93,62 КОЕ мл⁻¹ *E. faecalis*, 5 мин – 17,12 КОЕ мл⁻¹ *E. faecalis*. При использовании 5,25 % гипохлорита натрия на молочных зубах и экспозиции 30 секунд, было обнаружено 4,87 КОЕ мл⁻¹ *C. albicans*, при экспозиции 1 мин – 1,87 КОЕ мл⁻¹ *C. albicans*, при экспозиции 5 мин – 0,37 КОЕ мл⁻¹ *C. albicans*. На коренных зубах при экспозиции 30 сек – 3,37 КОЕ мл⁻¹ *C. albicans*, 1 мин – 1,33 КОЕ мл⁻¹ *C. albicans*, 5 мин – 0,37 КОЕмл⁻¹ *C. albicans* [155].

Mansour Mahi и др. определяли антисептическую активность различных растворов, в том числе октенидина дигидрохлорида (1 % и 1,5 % растворы) через 30,60 и 90 дней по отношению к *Streptococcus mutans*. Активность обоих растворов была наибольшей через 30 дней, далее постепенно снижалась. Минимальная ингибирующая активность 1 % раствора октенидина дигидрохлорида составила 2,08 см, через 60 дней – 1,7 см, через 90 дней 1,35 см; МИК 1,5 % раствора октенидина дигидрохлорида через 30 дней составила 2,08 см, через 60 дней – 1,65 см, через 90 дней – 0,61 см [141].

Reśliński Adrian и др. проводили исследование, в котором устанавливали способность уничтожать биопленки микроорганизмов (*E. coli* и *S. aureus*), используя коммерческий раствор октенидина дигидрохлорида (0,1 % ОКТ и 2 % феноксиэтанол). По результатам исследования, после воздействия в течение 1 минуты, раствор ОКТ оказывал бактерицидное действие на планктонные формы *S. aureus* и *E. coli*. Воздействие в течение 1 минуты октенидина дигидрохлорида на биопленку *S. aureus* привело к статистически значимому ($p < 0,0001$) снижению медианного значения КОЕ х мл⁻¹, выделенного из биопленки, с $1,3 \times 10^6$ (контрольная группа) до $4,5 \times 10^4$ (основная группа). В случае *E. coli* наблюдалось статистически значимое ($p < 0,0001$) снижение медианного значения КОЕ х мл⁻¹, выделенного из биопленки, с $1,5 \times 10^6$ (контрольная группа) до $3,0 \times 10^5$ (основная группа) [153].

Molnár András провели исследование в области оториноларингологии. По их данным, ОКТ в форме таблеток (2,6 мг) действует антисептически против Гр⁺ и Гр⁻ микроорганизмов, грибов и некоторых вирусов. ОКТ в форме таблеток

действует бактерицидно по отношению к *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* и *H. Influenza*, *S. aureus MRSA*, фунгицидно по отношению к *C. albicans* и вирулицидно к SARS-CoV-2 [143].

По данным Родина А.В., октенидина дигидрохлорид активен в отношении *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*. Эффективность октенидина в отношении микроорганизмов *in vitro* выше в 3–10 раз по сравнению с хлоргексидином. Тем не менее данные антисептики различаются по степени воздействия на грамположительные и грамотрицательные бактерии: хлоргексидин обладает высокой активностью в отношении грамположительных микроорганизмов, в то время как октенидин сбалансированно действует на обе группы. Минимальная бактерицидная концентрация октенидина дигидрохлорида варьирует от 1 до 32 мкг/мл и зависит от особенностей микроорганизма, на который воздействует. Результаты исследований показывают быстрое развитие антимикробного эффекта в отношении *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Candida albicans* после 1 мин экспозиции антисептика. На эффективность действия октенидина также оказывает влияние присутствие крови и экссудата в ране [33]. МИК (мкг/мл) различных антисептиков с экспозицией 5 минут: ОКТ *S. aureus* 1 мкг/мл, *E. coli* 1 мкг/мл, *K. pneumoniae* 2 мкг/мл, *P. mirabilis* 2 мкг/мл, *P. aeruginosa* 4 мкг/мл; хлоргексидин *S. aureus* 0,2 мкг/мл, *E. coli* 0,5 мкг/мл, *K. pneumoniae* 3,9 мкг/мл, *P. mirabilis* 15,6 мкг/мл, *P. aeruginosa* 15,6 мкг/мл; Полигексанид *S. aureus* 0,1 мкг/мл, *E. coli* 5,0 мкг/мл, *K. pneumoniae* 5,0 мкг/мл, *P. mirabilis* 10,0 мкг/мл, *P. aeruginosa* 25,0 мкг/мл; Триклозан *S. aureus* 0,1 мкг/мл, *E. coli* 0,3 мкг/мл, *K. pneumoniae* 0,5 мкг/мл, *P. mirabilis* 5,0 мкг/мл, *P. aeruginosa* 1000 мкг/мл. К ОКТ не развивается резистентность, поддерживается заживляемость ран, не развивается сенсбилизация. В то время как к хлоргексидину, развивается резистентность, он не влияет на скорость заживления ран и может возникнуть сенсбилизация. Более того, при нанесении ОКТ происходит видимое снижение болевых реакций организма при заживлении ран [95].

Берендс Забине и др. описывают, что ОКТ (раствор от 0,01 до 0,1 %) демонстрируют значительную антисептическую активность по отношению к *Enterococcus faecalis*, по сравнению с 2 % раствором хлоргексидина биглюконата. Также раствор ОКТ при экспозиции 10 секунд продемонстрировал достаточную активность против всех использованных *MRSA*-изолятов [78].

По данным Земляного А.Б. 0,05 % раствор октенидина дигидрохлорида действует антисептически по отношению к *S. aureus* при экспозиции 30 минут. В течение 5 минут элиминирует биопленки микроорганизмов (содержащие *P.aeruginosa* и *S. aureus*). Имеются данные, что 0,1 % раствор октенидина дигидрохлорида в сочетании с 2 % феноксиэтанолом эффективны по отношению к *S.aureus MRSA* [28].

Carolin F.D. и др. сообщают, что низкие концентрации полигексанида (0,0025 %) и октенидина (0,0125 %) показали в комбинации друг с другом сильную противомикробную активность в отношении *E. coli* и *S. aureus MRSA* [99].

Рост уровня антибиотикорезистентности вызывает увеличение смертности, сроки лечения и соответственно финансовые затраты [63, 67, 129, 139, 144, 145]. По данным некоторых авторов, на лечении заболеваний, вызванных резистентными микроорганизмами, в странах Европейского Союза и Европейской экономической зоны, было затрачено 1,1-1,5 млрд евро в год [125, 133]. При лечении местных поражений кожи использование антисептических препаратов вместо антибиотиков является более целесообразным, в особенности применение препаратов на основе октенидина дигидрохлорида, поскольку он не вызывает резистентности микроорганизмов и обладает широким спектром действия [54, 109, 133, 139, 132, 148, 144, 145, 155, 128].

Заключение по обзору литературы. Сельскохозяйственные и мелкие домашние животные зачастую получают случайные повреждения мягких тканей, что ведет к снижению продуктивности сельскохозяйственных животных, и снижению качества жизни сельскохозяйственных и мелких домашних животных. Для ускорения ранозаживления наиболее перспективно использовать комбинации

действующих веществ, которые будут обладать высокими антисептическим и ранозаживляющим действиями.

В современной ветеринарии в качестве компонента ранозаживляющих антисептических средств наибольшими перспективами обладают ЧАС, в особенности октенидина дигидрохлорид, так как он обладает широким спектром антимикробного действия, в том числе фунгицидными свойствами. В качестве ранозаживляющего компонента наиболее подходящим для использования является декспантенол, так как он является эмоментом, удерживает влагу кожных покровов, восстанавливает билипидный слой, улучшает барьерные свойства кожи и ускоряет заживление ран.

2. ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

2.1 Материалы и методы исследования

Исследование, сбор и обработка материала проводились на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины» (ФГБОУ ВО СПбГУВМ) на кафедре фармакологии и токсикологии.

Объектом исследования являлся антисептический ранозаживляющий гель, главным действующим веществом которого является октенидина дигидрохлорид. Ранозаживляющим компонентом и противовоспалительным элементом геля являются декспантенол. Низкомолекулярная гиалуроновая кислота проникает в глубокие слои дермы и способствует регенерации тканей. 1,2-пропиленгликоль является стабилизатором и способствует быстрому проникновению действующего вещества в глубокие слои кожи. В качестве гелеобразователя и со-эмульгатора использовался Аристофлекс АВС.

При проведении исследовательской части диссертации применяли следующие методы: фармацевтические, токсикологические, фармакологические. Все исследования, проводимые на животных, были выполнены в соответствии с «Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных целях» (Страсбург, 1986) и «Руководству по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур (Переиздание)» (ГОСТ 33215-2014).

Фармацевтические методы включали в себя определение pH препарата, определение прозрачности и степени мутности, внешнего вида препарата, стабильности. Исследование фармацевтических методов проводили согласно Государственной Фармакопее Российской Федерации XV: ОФС.1.2.1.0004.15 Ионметрия, ОФС.1.2.1.0007 Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей, ОФС.1.1.0009 Стабильность и сроки годности лекарственных средств.

Измерения pH препарата проводилось согласно ОФС.1.2.1.0004.15 «Ионметрия» (метод 3) и ФС.2.1.0537 «Октенидина дигидрохлорид». В качестве

прибора для потенциометрического определения рН использовали рН-метр, чувствительность которого была не менее 0,05 единиц рН. Калибровка рН-метра проводилась по стандартным буферным растворам. Измерение проводилось 3 раза при температуре в помещении +22 °С.

Определение прозрачности и степень опалесценции определяли согласно ОФС.1.2.1.0007. Метод заключался в сравнении раствора исследуемого препарата и эталонов. К эталонам относятся раствор из взвеси гидразина сульфата и гексаметилентетрамина. В исследовании использовались одинаковые пробирки из бесцветного прозрачного стекла, диаметром 15 мм. Через 5 минут после приготовления эталонов, проводили сам эксперимент. Заполненные одинаковым объемом жидкостей пробирки просматривали перпендикулярно на черном фоне с искусственным освещением, мощностью 40 Вт. Результат фиксировали. Внешний вид препарата определяли в чашке Петри на фоне белой бумаги.

Стабильность определяли согласно ОФС.1.1.0009 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств». При изучении стабильности гель с ОКТ был помещен в сухое защищенное от света место, температура окружающей составляла среды +20 °С ...+22 °С. Через 1, 3 и 6 месяцев определяли внешний вид лекарственного средства, его рН, антимикробную активность, консистенцию.

Фармакологические исследования включали в себя определение антисептической активности, определение ранозаживляющей активности и сравнение с препаратом аналогом.

Определение антимикробной активности проводилось согласно ОФС 1.2.4.0010.15. Активность определяли путем диффузии в агар на плотной питательной среде в чашках Петри, сравнивая зону подавления роста соответствующих микроорганизмов. В качестве контроля использовали физиологический раствор. Исследования по антимикробной активности проводились в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России).

Основываясь на ОФС 1.2.4.0010.15 исследование антимикробной активности определялось по зоне подавления роста тест-штамма микроорганизма. Методика исследования заключается в том, что в чашки Петри разливается питательная среда (агар), в которую внесен тест-штамм микроорганизма. Далее в стерильных условиях делают лунки диаметром 6-8 мм. В данные лунки вносятся испытуемые и контрольные образцы в равных объемах. Чашки Петри инкубируют при температуре 36 ± 1 °С в течение 16-18 часов. Диаметр зоны подавления роста измеряется с точностью 0,1 мм. Определяли на микроорганизмах *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 10231, *Escherichia coli* ATCC 25922, так как они являются представителями раневой микрофлоры.

Ранозаживляющую активность препарата определяли согласно шкале Бейтс-Дженсена. Шкала включает следующие критерии ран: размер, глубина, наличие карманов, вид некротических тканей, площадь некротических тканей, вид экссудата, количество экссудата, цвет кожи вокруг раны, периферические отеки тканей, уплотнение периферических тканей, грануляции, эпителизация. По каждому показателю причислялись баллы и оценивалась динамика ранозаживления. Эффективность ранозаживления препарата с октенидином дигидрохлоридом сравнивалась с существующим препаратом, содержащем 5 % декспантенол. Было сформировано 2 группы животных – по 10 крыс в каждой. Крысы породы Вистар массой 190-200 г, самки. Каждой крысе были нанесены раны размером: длина x ширина < 4 см². Первой исследуемой группе наружно на раны наносили гель с ОКТ 2 раза в день утром и вечером. Второй исследуемой группе – препарат с 5 % декспантенолом 2 раза в день утром и вечером. Результаты фиксировали.

Токсикологические исследования геля включали в себя определение острой токсичности при пероральном введении, острой кожной токсичности, накожной субхронической токсичности, сенсibiliзирующая активность.

Исследование острой пероральной токсичности геля с октенидином дигидрохлоридом проводили согласно ГОСТ 32644-2014 «Методы испытания по

воздействию химической продукции на организм человека. Острая пероральная токсичность – метод определения класса острой токсичности». Определяли острую кожную токсичность по ГОСТ 32373-2020 «Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Основные требования к проведению испытаний по оценке острой токсичности при накожном поступлении». Определение накожной субхронической токсичности проводилось согласно ГОСТ 32642-2014 «Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Определение токсичности при повторном/многократном накожном поступлении 28/21-дневный тест». Оценка сенсibiliзирующей активности проводилась согласно «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств» под ред. А.Н. Миронова (2012) и ГОСТ 32375-2013 «Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Испытания по оценке кожной сенсibiliзации», и включала в себя метод накожных аппликаций и конъюнктивальную пробу.

Определение острой пероральной токсичности проводилось следующим образом. На каждом этапе использовали по 3 самки крысы породы Вистар массой 180-190 г, возраст животных составлял 10-12 недель. Крысы содержались в клетках по 3 животных, температура воздуха в виварии составляла 20-22 °С, относительная влажность воздуха – 50-55 %. Для кормления использовался комбикорм для лабораторных крыс и мышей Р-22, вода в свободном доступе. Острую токсичность определяли поэтапно. Всего проведено 2 этапа. Предельной дозой являлось 2000 мг/кг геля с октенидином дигидрохлоридом. На первом этапе препарат вводили перорально в дозе 300 мг/кг 3 крысам. В первый день после введения дозы препарата, крыс осматривали через 30 минут, далее пристально наблюдали 24 часа. Следующие 14 дней наблюдали ежедневно. По истечению 14 дней, повысили дозировку до 2000 мг/кг лекарственного препарата с октенидином дигидрохлоридом. Исследование провели аналогично. В конце опыта все животные были умерщвлены, произведено патологоанатомическое вскрытие.

В течение эксперимента исследовали следующие показатели: состояние кожных покровов и шерсти, глаз и видимых слизистых оболочек, дыхательной,

сердечно-сосудистой, нервной, пищеварительной, опорно-двигательной систем. В особенности оценивали наличие тремора, конвульсий, гиперсаливации, диареи, вялости, сна, комы. После умерщвления животных осматривали внутренние органы на наличие патологических признаков.

Параллельно было проведено исследование с контрольной группой. Использовали по 3 самки крысы породы Вистар массой 180-190 г, возраст животных составлял 10-12 недель. Крысы содержались в аналогичных условиях. На первом этапе крысам вводили внутрь 300 мг/мл физиологического раствора, на втором этапе – по 2000 мг/мл физиологического раствора.

Определение острой кожной токсичности проводилось последовательно на двух самках крыс породы Вистар массой 200-210 г. Температура в виварии составляла 22 °С, относительная влажность воздуха – 50-55 %, освещение искусственное (период освещенности чередуется каждые 12 часов). Для кормления использовался комбикорм для лабораторных крыс и мышей Р-22, вода в свободном доступе. До начала проведения эксперимента животные были выдержаны 14 суток в карантине, в это же время произошла акклиматизация животных. За 1 день до проведения эксперимента у крыс был выбрит участок без повреждения кожи в районе спины, равный 10 % тела. Исследуемым веществом пропитывали марлю, которую закрепляли на коже крыс при помощи лейкопластыря. Экспозиция составляла 24 часа, остатки вещества смывали водой, крыс переводили на групповое содержание. Изначально применяли дозировку 200 мг/кг, затем через 14 дней эксперимент повторили с той же дозировкой, чтобы подтвердить достоверность полученных результатов. В первые 30 минут после нанесения за животными вели пристальное наблюдение, затем в течение последующих 24 часов периодически наблюдали. Далее ежедневно несколько раз в день на протяжении 14 суток. По прошествии наблюдения за первым животным, повторили тот же эксперимент со вторым аналогичным. В течение эксперимента фиксировали следующие данные: состояние кожи, шерсти, видимых слизистых оболочек, пищеварительной, кровеносной, нервной, мочевыделительной, дыхательной систем. В начале эксперимента, а также еженедельно проводилось взвешивание

животных. По завершению каждого из этапов исследования, было произведено гуманное умерщвление крыс и сделано патологоанатомическое вскрытие. Параллельно был поставлен контроль с использованием 0,9 % раствора натрия хлорида.

Для определения накожной субхронической токсичности были использованы крысы породы Вистар массой 190-200 грамм [36]. Были сформированы контрольная и исследуемая группы, в каждой по 10 животных. До проведения эксперимента крысы адаптировались к условиям вивария 5 дней. Температура воздуха в виварии составляла 20-22°C, относительная влажность воздуха – 50-55 %. Ежедневно крысы получали корм для лабораторных крыс и мышей Р-22, воду в свободном доступе. За 24 часа до проведения исследования, крысам побрили шерсть в области холки, кожу не травмировали. Исследуемой группе животных на выбритый участок кожи, занимающий 10 % участка тела, наносили новый лекарственный препарат, содержащий октенидина дигидрохлорид. Препарат наносили на стерильную марлевую салфетку и прикрепляли к поверхности кожи на 6 часов. Исследование проводили ежедневно в течение 28 дней. Контрольной группе таким же способом наносили физиологический раствор. Ежедневно в течение эксперимента оценивалось состояние животных: качество шерстного и кожного покровов, состояние видимых слизистых оболочек, температура тела, состояние желудочно-кишечной, дыхательной, нервной, мочевыделительной систем. Ежедневно проводили измерение массы тела животных. На 28 день эксперимента у животных отобрали кровь для проведения биохимического и гематологического анализа. В конце эксперимента, животных гуманно умертвили и произвели патологоанатомическое вскрытие.

Было проведено исследование сенсibiliзирующей активности, которая включала в себя два эксперимента – испытание кожной сенсibiliзации и конъюнктивальную пробу [35]. Испытание по исследованию кожной сенсibiliзации включало определение индукционной и провокационной экспозиции, и проводилось на морских свинках. Были сформированы 2 группы животных – исследуемая и контрольная. В исследуемой – 20 животных, в

контрольной – 10. До проведения опыта, животные в течение 5 дней акклиматизировали в условиях вивария. Температура в виварии составляла 20 - 22 °С, относительная влажность воздуха – 50-55 %, искусственное освещение с чередованием света и темноты по 12 часов, ежедневно морские свинки получали корм для лабораторных кроликов и морских свинок ЛБК 120, воду в свободном доступе. За сутки до проведения опыта животным сбривали шерсть с правой боковой поверхности, кожу не повреждали. Проведение исследования начиналось с проверки индукционной экспозиции. В первый день опыта, исследуемой группе животных на выбритый участок тела закрепили при помощи гипоаллергенного лейкопластыря пропитанный исследуемым веществом ватный диск, размером 4 см². Герметичная повязка удерживалась на коже 6 часов. Далее повязка с препаратом закреплялась на 7 и 14 дни эксперимента, аналогично, как и в первый день эксперимента.

Далее исследовалась провокационная экспозиция. Со второго бока удалялась шерсть без повреждения кожного покрова. Исследуемой группе животных на выбритый участок тела закрепили при помощи гипоаллергенного лейкопластыря пропитанный исследуемым веществом ватный диск, размером 4 см². Герметичная повязка удерживалась на коже 6 часов. Через 30 и 54 часа велось наблюдение и регистрировались изменения кожного покрова.

В контрольной группе эксперимент проводился аналогично, но вместо исследуемого препарата, ватный диск пропитывали физиологическим раствором.

Вторая часть исследования сенсibiliзирующей активности препарата – конъюнктивальная проба. Для исследования использовали морских свинок. Было сформировано 2 группы животных – исследуемая и контрольная, в каждой по 10 животных. До проведения опыта, животные в течение 5 дней акклиматизировали в условиях вивария. Температура в виварии составляла 20-22 °С, относительная влажность воздуха – 50-55 %, искусственное освещение с чередованием света и темноты по 12 часов, ежедневно морские свинки получали корм для лабораторных кроликов и морских свинок ЛБК 120, воду в свободном доступе. Животным из исследуемой группы вводили 1 каплю исследуемого препарата под верхнее веко

одного глаза. Контрольной группе – 1 каплю физиологического раствора. Реакцию учитывали через 15 мин, а также 24 и 48 часов. Оценивали покраснение слезного протока, роговицы, склеры, а также наличие зуда в области глаз.

Все экспериментальные исследования, проводимые на животных, были рассмотрены и одобрены протоколом локальной комиссии по биоэтике Санкт-Петербургского государственного университета ветеринарной медицины.

Клинические исследования ранозаживляющей активности препарата на целевых видах животных (собаках) определяли согласно шкале Бейтс-Дженсена. Шкала включает следующие критерии ран: размер, глубина, наличие карманов, вид некротических тканей, площадь некротических тканей, вид экссудата, количество экссудата, цвет кожи вокруг раны, периферические отеки тканей, уплотнение периферических тканей, грануляции, эпителизация. По каждому показателю причислялись баллы от 1 до 5 и оценивалась динамика ранозаживления. Минимальное количество баллов отражает легкое течение раневого процесса, максимальное количество (равно 65) отражает тяжелое течение раневого процесса, а также гнойно-некротические процессы. Эффективность ранозаживления препарата с октенидином дигидрохлоридом сравнилась с существующим препаратом, содержащем 5 % декспантенол. Исследование было проведено на базе ветеринарной клиники «Никавет» (г. Санкт-Петербург). Было отобрано 40 животных возрастом от 2 до 5 лет и разделено на 2 группы, в каждой по 20 животных. Отобраны животные с аналогичными поражениями кожи, которые представляли раны, площадью менее 4 см², присутствовал серозный экссудат. Поражения кожи в первой группе животных обрабатывали гелем с ОКТ; во второй группе животных – препаратом с 5 % декспантенолом. Лекарственные средства наносили 2 раза в день утром и вечером до полного заживления. В течение всего исследования велось наблюдение за клиническим состоянием животных, отмечались системные изменения, в первый и последний дни исследования отбирали кровь на общий анализ крови. Результаты фиксировали.

Клинические производственные исследования ранозаживляющей активности препарата на целевых видах животных (коровах) определяли согласно шкале

Бейтс-Дженсена. Шкала включает следующие критерии ран: размер, глубина, наличие карманов, вид некротических тканей, площадь некротических тканей, вид экссудата, количество экссудата, цвет кожи вокруг раны, периферические отеки тканей, уплотнение периферических тканей, грануляции, эпителизация. По каждому показателю причислялись баллы и оценивалась динамика ранозаживления. Эффективность ранозаживления препарата с октенидином дигидрохлоридом сравнилась с существующим препаратом, содержащем ксероформ и стрептоцид белый (Зоосепт). Исследование было проведено на базе открытого акционерного общества «Красное Знамя» (Псковская область, Новосокольнический район, деревня Насва). Было отобрано 30 голов коров голштинской породы 2-4 лактации ОАО «Красное Знамя». Животных разделили на 2 группы по 15 голов в каждой, первая группа – опытная, вторая – контрольная. Животные содержались в одинаковых условиях, вид раневых поражений однотипный. Коровам первой группы на раневые поражения наносили гель с октенидином дигидрохлоридом, коровам второй группы – промышленный порошок, в состав которого входят ксероформ и стрептоцид белый. Лекарственные средства наносили 2 раза в день утром и вечером до полного заживления, при загрязнении раны – отчищали её натрием хлоридом 0,9 %. Ежедневно проводили осмотр животных, оценивали характеристику ран, результаты фиксировали.

В опытах, включающих исследования общего анализа крови и биохимического анализа крови, использовали гематологический анализатор Idexx ProCyte Dx и биохимический анализатор Seamaty 120VP.

2.2 Результаты собственных исследований

2.2.1 Фармацевтические исследования геля с октенидином дигидрохлоридом

Нами были проведены исследования по установлению рН геля с ОКТ, определение прозрачности и степени мутности, а также его внешнего вида, показатели определяли согласно ОФС.1.2.1.0004.15 Ионометрия, ОФС.1.2.1.0007 Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей, ФС.2.1.0537 «Октенидина дигидрохлорид», ОФС.1.1.0009 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств».

Препарат с ОКТ представляет вязкий белый непрозрачный гель без резкого запаха, рН = 5,0. Измерение рН проводилось 3 раза при температуре в помещении +22 °С. Чувствительность рН-метра составляла 0,05 единиц рН. Использовали прибор для потенциометрического определения рН. При каждом измерении рН геля с ОКТ был равен 5,0.

Прозрачность и степень мутности определяли в сравнении с эталонами, к которым относятся растворы из взвеси гидразина сульфата и гексаметилентетрамина. В исследовании использовались одинаковые пробирки из бесцветного прозрачного стекла, диаметром 15 мм. Через 5 минут после приготовления эталонов, проводили сам эксперимент. Заполненные одинаковым объемом жидкостей пробирки просматривали перпендикулярно на черном фоне с искусственным освещением, мощностью 40 Вт. Гель с ОКТ является белым непрозрачным, степень мутности IV. Внешний вид препарата определяли в чашке Петри на фоне белой бумаги при искусственном освещении, мощностью 40 Вт. Гель с ОКТ по внешнему виду белый, непрозрачный.

Стабильность определяли согласно ОФС.1.1.0009 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств». При изучении стабильности гель с ОКТ был помещен в сухое защищенное от света место, температура окружающей среды составляла +20...+22 °С. Через 1, 3 и 6 месяцев внешний вид геля с ОКТ не изменялся – белый непрозрачный вязкий гель без резкого запаха; рН = 5; антимикробная активность не изменялась и была высокой по отношению ко всем определяемым

микроорганизмам; консистенция вязкая. Полученные результаты показывают, что гель с ОКТ стабилен на протяжении минимум 6 месяцев.

Характеристика и состав препарата с ОКТ представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика и состав препарата с ОКТ

Характеристика	Гель с ОКТ
Состав	Октенидина дигидрохлорид Декспантенол Низкомолекулярная гиалуроновая кислота Пропиленгликоль Aristoflex AVC (Аристофлекс AVC) Вода для инъекций

Гель состоит из октенидина дигидрохлорида, декспантенола, вспомогательных компонентов: 1,2-пропиленгликоля, низкомолекулярной гиалуроновой кислоты, Аристофлекс AVC, воды для инъекций.

Характеристики действующих веществ: октенидина дигидрохлорид (CAS: 70775-75-6; ИЮПАК: дигидрохлорид N,N'-(1,10-декандиил-ди-1-[4Н]-пиридинил-4-илиден)-бис(1-октамина); Брутто формула: $C_{36}H_{64}Cl_2N_4$; Молярная масса: 622,451 г/моль);

декспантенол (CAS: 81-13-0; 7732-18-5; ИЮПАК: R-2,4-дигидрокси-N-(3-гидроксипропил)-3,3-диметилбутанамид; Брутто формула: $C_9H_{19}NO_4$; Молярная масса: 205,25 г/моль);

гиалуроновая кислота (CAS: 9004-61-9; ИЮПАК: (2S,3S,4S,5R,6R)-6-[(2S,3R,5S,6R)-3-ацетамидо-2-[(2S,3S,4R,5R,6R)-6-[(2R,3R,5S,6R)-3-ацетиамино-2,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)оксан-4-ил]окси-2-карбокси-4,5-дигидроксиоксан-3-ил]окси-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)оксан-4-ил]окси-3,4,5-тригидроксиоксан-2-карбоновая кислота; Брутто формула: $C_{28}H_{44}N_2O_{23}$; Молекулярная масса: 30-50 КДа);

пропиленгликоль (CAS: 57-55-6; ИЮПАК: propane-1,2-diol; Брутто формула: $C_3H_8O_2$; Молярная масса: 76,09 г/моль);

Aristoflex AVC (Брутто формула: $C_7H_{16}N_2O_4S$; Молярная масса: 224,28 г/моль).

Промышленный препарат, содержащий 5 % декспантенол, включал компоненты: декспантенол 5 % и вспомогательные компоненты пантолактон, цетиловый спирт, стеариловый спирт, ланолин, вазелин, парафин жидкий, макроглола стеарат, вода очищенная. Точный количественный состав вспомогательных компонентов производитель не уточняет.

2.2.2 Исследование антимикробной активности геля с октенидином дигидрохлоридом

Одним из важнейших этапов в разработке нового антисептического препарата с ранозаживляющей активностью является определение антимикробных свойств препарата и определение спектра действия. Данные свойства определяли согласно ОФС 1.2.4.0010.15.

Было проведено исследование по определению зоны подавления роста с диффузией в агар. Зону подавления роста геля с ОКТ определяли на микроорганизмах *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Escherichia coli*. Результаты отображены в Таблице 2, зона подавления роста соответствующего микроорганизма представлены на рисунках 1-4.

Таблица 2 - Антимикробная активность геля с ОКТ

Микроорганизм	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Escherichia coli</i>
Зона подавления роста (мм)	30,00±0,45*	21,70±0,76*	15,30±0,32*	25,10±0,42*

p < 0,05 – различия статистически значимы при сравнении нескольких образцов соответствующих микроорганизмов



Рисунок 1 – Подавление роста *S. aureus*.



Рисунок 2 – Подавление роста *P. aeruginosa*.



Рисунок 3 – подавление роста *E. coli*.



Рисунок 4 – подавление роста *C. albicans*.

По результатам антимикробной активности геля с октенидином дигидрохлоридом, зона подавления роста исследуемых микроорганизмов была следующая: *Staphylococcus aureus* 30,00±0,45 мм, *Pseudomonas aeruginosa* 21,70±0,76 мм, *Candida albicans* 15,30±0,32 мм, *Escherichia coli* 25,10±0,42 мм.

Согласно полученным данным можно прийти к выводу, что гель с ОКТ обладает широким спектром действия и активен в отношении Гр+, Гр-, и патогенные грибы рода *Candida*.

2.2.3 Токсикологические исследования геля с октенидином дигидрохлоридом

2.2.3.1 Исследование острой пероральной токсичности

При разработке нового препарата необходимо оценить его токсикологические параметры для безопасного применения у различных видов животных. Исследование острой токсичности проводилось согласно ГОСТ 32644-2014. В течение эксперимента исследовали следующие показатели: состояние кожных покровов и шерсти, глаз и видимых слизистых оболочек, дыхательной, сердечно-сосудистой, нервной, пищеварительной, опорно-двигательной систем. В особенности оценивали наличие тремора, конвульсий, гиперсаливации, диареи, вялости, сна, комы. После умерщвления животных осматривали внутренние органы на наличие патологических признаков. Определялась ЛД₅₀. Определили массу тела в начале и в конце исследования. Изначально животным вводили дозировку 300 мг/кг геля с ОКТ, через 14 дней повысили до 2000 мг/кг. Параллельно был поставлен контроль с физиологическим раствором в тех же дозах. Результаты исследования представлены в таблице 3 и таблице 4. По истечению исследования животные подвергнуты гуманному умерщвлению, произведено патологоанатомическое вскрытие с фиксацией результатов, представлены в таблице 5.

Таблица 3 – Исследование пероральной острой токсичности при введении 300 мг/кг геля с ОКТ

День п/п	Влияние геля с ОКТ на системы организма							
	Дыхательная система	Опорно-двигательная система	Сердечно-сосудистая	Глаза, ВСО	Желудочно-кишечная система	Нервная система	Кожные покровы	Шерсть
1	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	Глаза не изменены, ВСО от бледно-розовых до розовых	Саливация – в норме, кал оформленный, цвет коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители – есть, комы нет	Не изменены	Не изменена
2	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	Глаза не изменены, ВСО от бледно-розовых до розовых	Саливация – в норме, кал оформленный, цвет коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители – есть, комы нет	Не изменены	Не изменена
3	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	Глаза не изменены, ВСО от бледно-розовых до розовых	Саливация – в норме, кал оформленный, цвет коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители – есть, комы нет	Не изменены	Не изменена
4	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	Глаза не изменены, ВСО от бледно-розовых до розовых	Саливация – в норме, кал оформленный, цвет коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители – есть, комы нет	Не изменены	Не изменена
5	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	Глаза не изменены, ВСО от бледно-розовых до розовых	Саливация – в норме, кал оформленный, цвет коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители – есть, комы нет	Не изменены	Не изменена
6	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	Глаза не изменены, ВСО от бледно-розовых до розовых	Саливация – в норме, кал оформленный, цвет коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители – есть, комы нет	Не изменены	Не изменена
7	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	Глаза не изменены, ВСО от бледно-розовых до розовых	Саливация – в норме, кал оформленный, цвет коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители – есть, комы нет	Не изменены	Не изменена

Продолжение таблицы 3 - Исследование пероральной острой токсичности при введении 300 мг/кг геля с ОКТ

Де нь п/п	Дыхательная система	Опорно- двигательная система	Сердечно- сосудистая	Глаза, ВСО	Желудочно- кишечная система	Нервная система	Кожные покровы	Шерсть
8	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	Глаза не изменены, ВСО от бледно- розовых до розовых	Саливация – в норме, кал оформленный, цвет коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители – есть, комы нет	Не изменены	Не изменена
9	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	Глаза не изменены, ВСО от бледно- розовых до розовых	Саливация – в норме, кал оформленный, цвет коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители – есть, комы нет	Не изменены	Не изменена
10	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	Глаза не изменены, ВСО от бледно- розовых до розовых	Саливация – в норме, кал оформленный, цвет коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители – есть, комы нет	Не изменены	Не изменена
11	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	Глаза не изменены, ВСО от бледно- розовых до розовых	Саливация – в норме, кал оформленный, цвет коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители – есть, комы нет	Не изменены	Не изменена
12	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	Глаза не изменены, ВСО от бледно- розовых до розовых	Саливация – в норме, кал оформленный, цвет коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители – есть, комы нет	Не изменены	Не изменена
13	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	Глаза не изменены, ВСО от бледно- розовых до розовых	Саливация – в норме, кал оформленный, цвет коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители – есть, комы нет	Не изменены	Не изменена
14	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	Глаза не изменены, ВСО от бледно- розовых до розовых	Саливация – в норме, кал оформленный, цвет коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители – есть, комы нет	Не изменены	Не изменена

Таблица 4 – Исследование пероральной острой токсичности при введении 2000 мг/кг геля с ОКТ

День п/п	Влияние геля с ОКТ на системы организма							
	Дыхательная система	Опорно-двигательная система	Сердечно-сосудистая	Глаза, ВСО	Желудочно-кишечная система	Нервная система	Кожные покровы	Шерсть
1	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	Глаза не изменены, ВСО от бледно-розовых до розовых	Саливация – в норме, кал оформленный, цвет коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители – есть, комы нет	Не изменены	Не изменена
2	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	Глаза не изменены, ВСО от бледно-розовых до розовых	Саливация – в норме, кал оформленный, цвет коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители – есть, комы нет	Не изменены	Не изменена
3	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	Глаза не изменены, ВСО от бледно-розовых до розовых	Саливация – в норме, кал оформленный, цвет коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители – есть, комы нет	Не изменены	Не изменена
4	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	Глаза не изменены, ВСО от бледно-розовых до розовых	Саливация – в норме, кал оформленный, цвет коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители – есть, комы нет	Не изменены	Не изменена
5	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	Глаза не изменены, ВСО от бледно-розовых до розовых	Саливация – в норме, кал оформленный, цвет коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители – есть, комы нет	Не изменены	Не изменена
6	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	Глаза не изменены, ВСО от бледно-розовых до розовых	Саливация – в норме, кал оформленный, цвет коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители – есть, комы нет	Не изменены	Не изменена
7	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	Глаза не изменены, ВСО от бледно-розовых до розовых	Саливация – в норме, кал оформленный, цвет коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители – есть, комы нет	Не изменены	Не изменена

Продолжение таблицы 4 - Исследование пероральной острой токсичности при введении 2000 мг/кг геля с ОКТ

Де нь п/п	Дыхательная система	Опорно- двигательная система	Сердечно- сосудистая	Глаза, ВСО	Желудочно- кишечная система	Нервная система	Кожные покровы	Шерсть
8	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	Глаза не изменены, ВСО от бледно- розовых до розовых	Саливация – в норме, кал оформленный, цвет коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители – есть, комы нет	Не изменены	Не изменена
9	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	Глаза не изменены, ВСО от бледно- розовых до розовых	Саливация – в норме, кал оформленный, цвет коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители – есть, комы нет	Не изменены	Не изменена
10	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	Глаза не изменены, ВСО от бледно- розовых до розовых	Саливация – в норме, кал оформленный, цвет коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители – есть, комы нет	Не изменены	Не изменена
11	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	Глаза не изменены, ВСО от бледно- розовых до розовых	Саливация – в норме, кал оформленный, цвет коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители – есть, комы нет	Не изменены	Не изменена
12	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	Глаза не изменены, ВСО от бледно- розовых до розовых	Саливация – в норме, кал оформленный, цвет коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители – есть, комы нет	Не изменены	Не изменена
13	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	Глаза не изменены, ВСО от бледно- розовых до розовых	Саливация – в норме, кал оформленный, цвет коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители – есть, комы нет	Не изменены	Не изменена
14	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	Глаза не изменены, ВСО от бледно- розовых до розовых	Саливация – в норме, кал оформленный, цвет коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители – есть, комы нет	Не изменены	Не изменена

Таблица 5 – Результаты патологоанатомического вскрытия

Показатели	Группа №1 (300 мг/кг гель с ОКТ)	Группа №2 (2000 мг/кг гель с ОКТ)	Группа №3 (300 мг/кг 0,9% NaCl)	Группа №4 (2000 мг/кг 0,9% NaCl)
Упитанность	В норме	В норме	В норме	В норме
Волосной покров	В норме	В норме	В норме	В норме
Положение внутренних органов	Анатомически правильное	Анатомически правильное	Анатомически правильное	Анатомически правильное
Легкие	Бледно-розовые, края острые	Бледно-розовые, края острые	Бледно-розовые, края острые	Бледно-розовые, края острые
Сердце	Светло-красное	Светло-красное	Светло-красное	Светло-красное
Печень	Консистенция упругая, края острые			
Почки	Не увеличены, капсула снимается легко, на разрезе слои выражены	Не увеличены, капсула снимается легко, на разрезе слои выражены	Не увеличены, капсула снимается легко, на разрезе слои выражены	Не увеличены, капсула снимается легко, на разрезе слои выражены
Селезенка	Цвет вишневый, края острые, на разрезе – белые фолликулы	Цвет вишневый, края острые, на разрезе – белые фолликулы	Цвет вишневый, края острые, на разрезе – белые фолликулы	Цвет вишневый, края острые, на разрезе – белые фолликулы
Желудок	Слизистая оболочка бледно-розовая	Слизистая оболочка бледно-розовая	Слизистая оболочка бледно-розовая	Слизистая оболочка бледно-розовая
Кишечник	Двенадцатиперстная кишка – слизистая оболочка бледно-розового цвета; ободочная кишка – слизистая оболочка складчатая с сформировавшимися каловыми массами; подвздошная – слизистая оболочка серого цвета с коричневым оттенком; слепая кишка – слизистая оболочка серо-розового цвета.	Двенадцатиперстная кишка – слизистая оболочка бледно-розового цвета; ободочная кишка – слизистая оболочка складчатая с сформировавшимися каловыми массами; подвздошная – слизистая оболочка серого цвета с коричневым оттенком; слепая кишка – слизистая оболочка серо-розового цвета.	Двенадцатиперстная кишка – слизистая оболочка бледно-розового цвета; ободочная кишка – слизистая оболочка складчатая с сформировавшимися каловыми массами; подвздошная – слизистая оболочка серого цвета с коричневым оттенком; слепая кишка – слизистая оболочка серо-розового цвета.	Двенадцатиперстная кишка – слизистая оболочка бледно-розового цвета; ободочная кишка – слизистая оболочка складчатая с сформировавшимися каловыми массами; подвздошная – слизистая оболочка серого цвета с коричневым оттенком; слепая кишка – слизистая оболочка серо-розового цвета.

Эксперимент показал, что гель с октенидином дигидрохлоридом в дозировках 300 мг/кг и 2000 мг/кг не воздействует на состояние кожных покровов и шерсти, глаз и видимых слизистых оболочек, дыхательной, сердечно-сосудистой, нервной, пищеварительной, опорно-двигательной систем. Поскольку за время эксперимента ни одна из крыс не погибла, LD₅₀ определить не удалось, в связи с этим гель с ОКТ можно отнести к 5 классу опасности.

В контрольных группах животных изменений не наблюдалось, все показатели были в норме, ни одна крыса не погибла.

В группе животных с дозировкой препарата 300 мг/кг, в начале эксперимента средняя масса животных составляла 180-190 г; в конце эксперимента – 210-220 г. В группе животных с дозировкой препарата 2000 мг/кг, в начале эксперимента средняя масса животных составляла 180-190 г; в конце эксперимента – 210-220 г.

Результаты патологоанатомического вскрытия исследуемых и контрольных групп крыс патологических изменений не выявили. Основываясь на полученных данных можно прийти к выводу, что гель с ОКТ не является токсичным и не вызывает макроскопических изменений внутренних органов.

Исходя из совокупности полученных данных нами был сделан вывод, что гель с ОКТ не обладает острой токсичностью и является безопасным при случайном поедании животным. Согласно ГОСТ 32644-2014 гель с ОКТ относится к 5 классу токсичности.

2.2.3.2 Исследование острой кожной токсичности

В связи с тем, что гель разработан в качестве ранозаживляющего средства, одним из необходимых дальнейших исследований было выявление острой кожной токсичности препарата. Определяли острую кожную токсичность согласно ГОСТ 32373-2020. Исследовали следующие показатели: состояние кожи, шерсти, видимых слизистых оболочек, системные изменения. В начале эксперимента, через 7 и 14 дней провели измерение массы тела животных. В конце исследования провели гуманное умерщвление и патологоанатомическое вскрытие. Параллельно был поставлен контроль с физиологическим раствором. Результаты исследования представлены в таблицах 6, 7, 8, 9.

Таблица 6 - Исследование острой кожной токсичности геля с ОКТ

День п/п	Результат							
	Дыхательная система	Двигательная система	Сердечно-сосудистая система	Мочевыделительная система	Пищеварительная система	Нервная система	Кожные покровы, шерсть	BCO
1	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	В норме, цвет мочи соломенный	Саливация – в норме, кал оформленный, коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители - есть	Не изменены	В норме
2	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	В норме, цвет мочи соломенный	Саливация – в норме, кал оформленный, коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители - есть	Не изменены	В норме
3	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	В норме, цвет мочи соломенный	Саливация – в норме, кал оформленный, коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители – есть	Не изменены	В норме
4	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	В норме, цвет мочи соломенный	Саливация – в норме, кал оформленный, коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители - есть	Не изменены	В норме
5	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	В норме, цвет мочи соломенный	Саливация – в норме, кал оформленный, коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители – есть	Не изменены	В норме
6	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	В норме, цвет мочи соломенный	Саливация – в норме, кал оформленный, коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители – есть	Не изменены	В норме

Продолжение таблицы 6 - Исследование острой кожной токсичности геля с ОКТ

День п/п	Дыхательная система	Двигательная система	Сердечно-сосудистая система	Мочевыделительная система	Пищеварительная система	Нервная система	Кожные покровы, шерсть	ВСО
7	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	В норме, цвет мочи соломенный	Саливация – в норме, кал оформленный, коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители – есть	Не изменены	В норме
8	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	В норме, цвет мочи соломенный	Саливация – в норме, кал оформленный, коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители – есть	Не изменены	В норме
9	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	В норме, цвет мочи соломенный	Саливация – в норме, кал оформленный, коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители - есть	Не изменены	В норме
10	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	В норме, цвет мочи соломенный	Саливация – в норме, кал оформленный, коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители – есть	Не изменены	В норме
11	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	В норме, цвет мочи соломенный	Саливация – в норме, кал оформленный, коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители – есть	Не изменены	В норме
12	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	В норме, цвет мочи соломенный	Саливация – в норме, кал оформленный, коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители – есть	Не изменены	В норме

Продолжение таблицы 6 - Исследование острой кожной токсичности геля с ОКТ

День п/п	Дыхательная система	Двигательная система	Сердечно-сосудистая система	Мочевыделительная система	Пищеварительная система	Нервная система	Кожные покровы, шерсть	ВСО
13	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	В норме, цвет мочи соломенный	Саливация – в норме, кал оформленный, коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители – есть	Не изменены	В норме
14	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	В норме, цвет мочи соломенный	Саливация – в норме, кал оформленный, коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители - есть	Не изменены	В норме

Таблица 7 – Повторное исследование острой кожной токсичности геля с ОКТ

День п/п	Результат							
	Дыхательная система	Двигательная система	Сердечно-сосудистая система	Мочевыделительная система	Пищеварительная система	Нервная система	Кожные покровы, шерсть	BCO
1	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	В норме, цвет мочи соломенный	Саливация – в норме, кал оформленный, коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители - есть	Не изменены	В норме
2	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	В норме, цвет мочи соломенный	Саливация – в норме, кал оформленный, коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители - есть	Не изменены	В норме
3	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	В норме, цвет мочи соломенный	Саливация – в норме, кал оформленный, коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители – есть	Не изменены	В норме
4	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	В норме, цвет мочи соломенный	Саливация – в норме, кал оформленный, коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители - есть	Не изменены	В норме
5	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	В норме, цвет мочи соломенный	Саливация – в норме, кал оформленный, коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители – есть	Не изменены	В норме
6	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	В норме, цвет мочи соломенный	Саливация – в норме, кал оформленный, коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители – есть	Не изменены	В норме

Продолжение таблицы 7 - Исследование острой кожной токсичности геля с ОКТ

День п/п	Дыхательная система	Двигательная система	Сердечно-сосудистая система	Мочевыделительная система	Пищеварительная система	Нервная система	Кожные покровы, шерсть	ВСО
7	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	В норме, цвет мочи соломенный	Саливация – в норме, кал оформленный, коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители – есть	Не изменены	В норме
8	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	В норме, цвет мочи соломенный	Саливация – в норме, кал оформленный, коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители – есть	Не изменены	В норме
9	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	В норме, цвет мочи соломенный	Саливация – в норме, кал оформленный, коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители - есть	Не изменены	В норме
10	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	В норме, цвет мочи соломенный	Саливация – в норме, кал оформленный, коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители – есть	Не изменены	В норме
11	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	В норме, цвет мочи соломенный	Саливация – в норме, кал оформленный, коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители – есть	Не изменены	В норме
12	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	В норме, цвет мочи соломенный	Саливация – в норме, кал оформленный, коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители – есть	Не изменены	В норме

Продолжение таблицы 7 - Исследование острой кожной токсичности геля с ОКТ

День п/п	Дыхательная система	Двигательная система	Сердечно-сосудистая система	Мочевыделительная система	Пищеварительная система	Нервная система	Кожные покровы, шерсть	ВСО
13	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	В норме, цвет мочи соломенный	Саливация – в норме, кал оформленный, коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители – есть	Не изменены	В норме
14	В норме	Активность и мышечный тонус в норме	ЧСС в норме	В норме, цвет мочи соломенный	Саливация – в норме, кал оформленный, коричневый	Конвульсии – нет, реакции на раздражители - есть	Не изменены	В норме

Исследование показало, что гель с ОКТ не обладает кожной токсичностью и полностью безопасен для использования на животных. Повторный эксперимент также подтвердил это.

В ходе эксперимента проводили определение массы тела крыс. Результаты приведены по каждой голове в таблице 8.

Таблица 8 – Определение массы тела крыс

Исследуемая группа	Масса, г			Контроль	Масса, г		
	1 день	7 день	14 день		1 день	7 день	14 день
Крыса №1	200	203	208	Крыса №1	205	210	214
Крыса №2	210	212	215	Крыса №2	210	212	214
Повтор эксперимента							
Крыса №1	205	209	214	Крыса №1	200	204	207
Крыса №2	207	211	215	Крыса №2	210	213	215

Исходя из результатов определения массы тела крыс в исследуемой и контрольной группе, препарат при кожном нанесении не повлиял на рост и физиологический набор массы животными.

В ходе эксперимента ни одно животное не погибло, поэтому крысы в конце исследования были подвергнуты гуманному умерщвлению, после чего произведено патологоанатомическое вскрытие. Результаты представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Результаты патологоанатомического вскрытия

Показатели	Группа №1	Группа №2 (повторное исследование)	Группа №3 (контроль)	Группа №4 (повторный контроль)
Упитанность	В норме	В норме	В норме	В норме
Волосистой покров	В норме	В норме	В норме	В норме
Положение внутренних органов	Анатомически правильное	Анатомически правильное	Анатомически правильное	Анатомически правильное
Легкие	Бледно-розовые, края острые	Бледно-розовые, края острые	Бледно-розовые, края острые	Бледно-розовые, края острые
Сердце	Светло-красное	Светло-красное	Светло-красное	Светло-красное
Печень	Консистенция упругая, края острые			
Почки	Не увеличены, капсула снимается легко, на разрезе слои выражены	Не увеличены, капсула снимается легко, на разрезе слои выражены	Не увеличены, капсула снимается легко, на разрезе слои выражены	Не увеличены, капсула снимается легко, на разрезе слои выражены
Селезенка	Цвет вишневый, края острые, на разрезе – белые фолликулы	Цвет вишневый, края острые, на разрезе – белые фолликулы	Цвет вишневый, края острые, на разрезе – белые фолликулы	Цвет вишневый, края острые, на разрезе – белые фолликулы
Желудок	Слизистая оболочка бледно-розовая	Слизистая оболочка бледно-розовая	Слизистая оболочка бледно-розовая	Слизистая оболочка бледно-розовая
Кишечник	Двенадцатиперстная кишка – слизистая оболочка бледно-розового цвета; ободочная кишка – слизистая оболочка складчатая с сформировавшимися каловыми массами; подвздошная – слизистая оболочка серого цвета с коричневым оттенком; слепая кишка – слизистая оболочка серо-розового цвета.	Двенадцатиперстная кишка – слизистая оболочка бледно-розового цвета; ободочная кишка – слизистая оболочка складчатая с сформировавшимися каловыми массами; подвздошная – слизистая оболочка серого цвета с коричневым оттенком; слепая кишка – слизистая оболочка серо-розового цвета.	Двенадцатиперстная кишка – слизистая оболочка бледно-розового цвета; ободочная кишка – слизистая оболочка складчатая с сформировавшимися каловыми массами; подвздошная – слизистая оболочка серого цвета с коричневым оттенком; слепая кишка – слизистая оболочка серо-розового цвета.	Двенадцатиперстная кишка – слизистая оболочка бледно-розового цвета; ободочная кишка – слизистая оболочка складчатая с сформировавшимися каловыми массами; подвздошная – слизистая оболочка серого цвета с коричневым оттенком; слепая кишка – слизистая оболочка серо-розового цвета.

Данные патологоанатомического вскрытия показывают, что кожное нанесение геля с ОКТ не привело к макроскопическим изменениям внутренних органов. Можно прийти к выводу, что препарат является безопасным при наружном применении.

Основываясь на полученных данных всего исследования острой кожной токсичности, а именно оценке систем организма, определения массы тела, результатах патологоанатомического вскрытия, препарат является безопасным для наружного нанесения на кожные покровы домашних животных.

2.2.3.3 Исследование накожной субхронической токсичности

При проведении доклинических испытаний нового ранозаживляющего средства и установления безопасности, помимо определения острой пероральной и острой кожной токсичности, важно определить накожную субхроническую токсичность при многократном применении препарата. Исследование накожной субхронической токсичности проводилось согласно ГОСТ 32642-2014 «Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Определение токсичности при повторном/многократном накожном поступлении 28/21-дневный тест».

Особое внимание уделяли следующим показателям: качество шерстного и кожного покровов, состояние видимых слизистых оболочек, температура тела, состояние желудочно-кишечной, дыхательной, нервной, мочевыделительной систем. Проводили измерение массы тела крыс в самом начале эксперимента, затем еженедельно. По завершению исследования был произведен отбор крови для клинического и биохимического анализов крови. В конце опыта животных гуманно умертвили и произвели патологоанатомическое вскрытие.

В исследуемой и контрольной группах животные были активны, общее состояние в норме, кожа и шерстный покров в норме, в обеих группах шерсть отрастала равномерно у всех животных, видимые слизистые оболочки бледно-розовые, истечений из полостей не было, чихание и кашель отсутствовали. Фекалии оформленные, цвет коричневый, диурез без отклонений, моча

соломенного цвета, ЧСС и ЧДД в норме, мышечный тонус в норме, конвульсии и шаткая походка отсутствовали, иные признаки поражения периферической и центральной нервных систем отсутствовали.

В течение эксперимента животных взвешивали определенное количество раз: в самом начале эксперимента, затем еженедельно. Результаты определения массы тела крыс в динамике представлены в таблицы 10.

Таблица 10 – Определение массы тела крыс

День	Группа 1 (n=10) (гель с ОКТ)	Группа 2 (n=10) (NaCl 0,9%)
1 день	190,00±0,50*	200,00±0,70*
7 день	195,00±0,70*	207,00±0,53*
14 день	199,00±0,39*	213,00±0,21*
21 день	205,00±0,50*	218,00±0,61*
28 день	209,00±0,64*	223,00±0,31*

p < 0,05 – различия статистически значимы при сравнении всех животных в определенной группе.

Представленные данные оценки массы тела в исследовании субхронической кожной токсичности показывают, что гель с ОКТ не влияет на рост и развитие крыс, а также физиологический массонабор.

В конце исследования у животных был произведен отбор крови на общий и биохимический анализы. Общий анализ крови включал показатели: эритроциты, гемоглобин, тромбоциты, лейкоцитарную формулу. Биохимический анализ крови включал показатели: мочевины, креатинин, билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ, глюкозу, альбумин, глобулин, общий белок, амилазу, кальций, фосфор. Результаты анализов крови представлены в таблицах 11, 12.

Таблица 11 – Общий анализ крови

Показатели	Группа 1 (n=10)	Группа 2 (n=10)
Эритроциты, $10^{12}/л$	5,5±0,1	6,0±0,2*
Гемоглобин, г/л	133,0±2,4	140,0±2,5*
Тромбоциты, $10^9/л$	400,0±13,4	390,0±12,1*
Лейкоциты, $10^9/л$	15,5±1,2	16,0±1,3*
Базофилы, %	0	0*
Эозинофилы, %	1,0	1,0*
Миелоциты, %	0	0*

Продолжение таблицы 11 – Общий анализ крови

Показатели	Группа 1 (n=10)	Группа 2 (n=10)
Юные нейтрофилы, %	0	0*
Палочкоядерные нейтрофилы, %	1,0±0,1	2,0±0,1*
Сегментоядерные нейтрофилы, %	23,0±1,7	25,0±2,5*
Моноциты, %	1,0	1,0*
Лимфоциты, %	67,0±2,0	62,0±1,5*

p < 0,05 – различия статистически значимы при сравнении с группой 1.

Таблица 12 – Биохимическое исследование крови

Показатели	Группа 1 (n=10)	Группа 2 (n=10)
Мочевина, ммоль/л	5,2±0,2	5,7±0,1*
Креатинин, мкмоль/л	64,0±0,9	64,5±1,1*
Билирубин, мкмоль/л	1,8±0,8	1,7±1,2*
АЛТ, МЕ/л	132,0±5,6	135,0±7,2*
АСТ, МЕ/л	130,0±7,9	134,0±6,5*
ЩФ, МЕ/л	380,0±17,5	378,0±15,2*
Глюкоза, ммоль/л	5,2±0,7	6,0±1,0*
Альбумины, г/л	30,0±0,7	31,0±0,8*
Глобулины, г/л	53,0±2,2	50,0±1,5*
Общий белок, г/л	84,0±2,3	82,0±2,0*
Амилаза, МЕ/л	3224,0±201,0	3356,0±270,0*
Кальций, ммоль/л	2,5±0,1	2,6±0,1*
Фосфор, ммоль/л	1,8±0,1	1,8±0,1*

p < 0,05 – различия статистически значимы при сравнении с группой 1.

Полученные результаты клинического и биохимического исследований крови свидетельствуют об отсутствии клинически значимых изменений представленных показателей. Данные результаты выявили отсутствие развития патологий внутренних органов и систем организма на фоне применения геля с ОКТ в течение 28 дней.

По прошествию эксперимента ни одна из крыс не погибла, вследствие чего было произведено гуманное умерщвление животных с последующим патологоанатомическим вскрытием, результаты которого представлены ниже в таблице 13.

Таблица 13 – Патологоанатомическое вскрытие крыс

Показатели	Группа №1	Группа №2
Упитанность	В норме	В норме
Волосистой покров	В норме	В норме
Положение внутренних органов	Анатомически правильное	Анатомически правильное
Легкие	Бледно-розовые, края острые	Бледно-розовые, края острые
Сердце	Светло-красное	Светло-красное
Печень	Консистенция упругая, края острые	Консистенция упругая, края острые
Почки	Не увеличены, капсула снимается легко, на разрезе слои выражены	Не увеличены, капсула снимается легко, на разрезе слои выражены
Селезенка	Цвет вишневый, края острые, на разрезе – белые фолликулы	Цвет вишневый, края острые, на разрезе – белые фолликулы
Желудок	Слизистая оболочка бледно-розовая	Слизистая оболочка бледно-розовая
Кишечник	Двенадцатиперстная кишка – слизистая оболочка бледно-розового цвета; ободочная кишка – слизистая оболочка складчатая с сформировавшимися каловыми массами; подвздошная – слизистая оболочка серого цвета с коричневым оттенком; слепая кишка – слизистая оболочка серо-розового цвета.	Двенадцатиперстная кишка – слизистая оболочка бледно-розового цвета; ободочная кишка – слизистая оболочка складчатая с сформировавшимися каловыми массами; подвздошная – слизистая оболочка серого цвета с коричневым оттенком; слепая кишка – слизистая оболочка серо-розового цвета.

Патологоанатомическое вскрытие исследуемой и контрольной групп животных не определило макроскопических патологических изменений и поражений внутренних органов.

Исследование накожной субхронической токсичности, а именно определение таких критериев, как показатели систем организма, еженедельное определение массы тела крыс, показатели анализов крови, результаты патологоанатомического вскрытия показали, что разработанный гель с ОКТ не обладает субхронической токсичностью.

2.2.3.4 Изучение сенсibilизирующей активности

Токсикологическое исследование нового геля с ОКТ предусматривает проведение опыта, по оценке сенсibilизирующей активности. Опыт проводился

согласно «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств» под ред. А.Н. Миронова (2012) и ГОСТ 32375-2013 «Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Испытания по оценке кожной сенсibilизации». Проверка сенсibilизирующей активности включала 2 эксперимента: испытание кожной сенсibilизации и конъюнктивальную пробу. Оба эксперимента были проведены на морских свинках.

Оценка кожной сенсibilизации в исследуемой группе животных (n=20) проводилась после проведения индукционной экспозиции, а именно при проведении провокационной экспозиции. Наблюдения через 48 и 72 часа после контрольного нанесения препарата показали, что дерматологических изменений не наблюдается. Покраснения, местное повышение температуры кожи, зуд, утолщение кожной складки, шелушения кожи – отсутствовали. Системные изменения отсутствовали, поведение животных не изменялось на протяжении всего исследования. В контрольной группе (n=10) изменений также не наблюдалось.

Конъюнктивальная проба была проведена на двух группах – исследуемой и контрольной, каждая из которых включала по 10 животных. В ходе эксперимента реакцию учитывали через 15 мин, а также 24 и 48 часов. Результаты представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Исследование конъюнктивальной пробы

Показатель	Гель с ОКТ			Физиологический раствор		
	15 мин	24 часа	48 часов	15 мин	24 часа	48 часов
Слезный проток	Покраснение	Норма	Норма	Норма	Норма	Норма
Роговица	Покраснение	Норма	Норма	Норма	Норма	Норма
Склера	Покраснение	Норма	Норма	Норма	Норма	Норма
Зуд	-	-	-	-	-	-

Исходя из результатов исследования, мы видим, что гель с ОКТ вызывает покраснение в области слезного протока, роговицы и склеры через 15 минут после

введения препарата под верхнее веко. Через 24 и 48 часов покраснение отсутствовало. Зуд отсутствовал в период каждого этапа наблюдения. В контрольной группе изменений не было. Системных изменений не было в обеих группах в период проведения всего исследования.

2.2.4 Исследование ранозаживляющей активности на лабораторных животных

Исследование ранозаживляющей активности геля с ОКТ является важным аспектом в изобретении нового дерматологического препарата. Наличие ранозаживляющей активности наряду с антимикробной дает конкурентное преимущество препарата в отношении остальных аналогичных средств. В нашем исследовании использовалась оценка ран по шкале Бейтса-Дженсена (BWAT) у лабораторных животных и сравнение с лекарственным препаратом, содержащим 5 % декспантенол. Гель с ОКТ обладает ранозаживляющей способностью за счет второго действующего вещества – декспантенола, и вспомогательного компонента – низкомолекулярной гиалуроновой кислоты.

Результаты оценки ран по шкале Бейтса-Дженсена при использовании геля с ОКТ и препарата с 5 % декспантенолом представлены в таблице 15 и таблице 16 соответственно. Более того, указывалось среднее значение по группам. Динамика заживления ран в группе № 1 и группе № 2 представлены на рисунке 5, фото крыс представлены рисунками 6-17.

Проведенное исследование на лабораторных животных показало, что гель с ОКТ обладает ранозаживляющей активностью, после чего мы пришли к выводу, что необходимо провести клинические испытания в производственных условиях на собаках и коровах.

Таблица 15 – Шкала оценки ран Бейтса-Дженсена при использовании геля с ОКТ у лабораторных животных

№	Показатель	Оценка, баллы	День						
			1	2	3	4	5	6	7
1	Размер	1 = длинна х ширина < 4 см ² 2 = длинна х ширина 4 - < 16 см ² 3 = длинна х ширина 16,1 - < 36 см ² 4 = длинна х ширина 36,1 - < 80 см ² 5 = длинна х ширина > 80 см ²	1	1	1	1	1	1	1
2	Глубина	1 = не бледнеющая эритема на интактной коже 2 = частичное истончение (некроз) кожи, затрагивающее эпидермис и/или дермальный слой 3 = некроз всей толщи кожи, сопровождающийся повреждением или некрозом подкожной клетчатки; может распространяться до фасции, но не глубже; и/или дно раны выстлано грануляциями 4 = дно раны представлено некротическими тканями 5 = полный некроз толщи кожи с обширными повреждениями и некрозами ткани	1	1	1	1	1	1	1
3	Края	1 = расплывчатые, диффузные, без четких границ 2 = с четкими контурами, фиксированные, с раневым дефектом в центре 3 = хорошо определяемые, не фиксированные к раневому дефекту 4 = хорошо определяемые, не фиксированные к раневому дефекту, закруглены, утолщены 5 = хорошо определяемые, фиброзные, рубцующиеся или гиперкератозные	3	3	2	2	2	1	1
4	Карманы	1 = нет 2 = < 2 см в любую сторону 3 = 2 - 4 см включая в себя < 50% раневой поверхности 4 = 2 - 4 см включая в себя > 50% раневой поверхности 5 = > 4 см в любую сторону	1	1	1	1	1	1	1
5	Вид некротических тканей	1 = не визуализируется 2 = бело-серая нежизнеспособная ткань и/или не вязкая, желтая субстанция 3 = рыхлая желтая субстанция 4 = вязкий, мягкий, черный струп 5 = твердый, жесткий, черный струп	1	1	1	1	1	1	1

Продолжение таблицы 15 – Шкала оценки ран Бейтса-Дженсена при использовании геля с ОКТ у лабораторных животных

№	Показатель	Оценка, баллы	День						
			1	2	3	4	5	6	7
6	Площадь некротических тканей	1 = не визуализируется 2 = < 25% раневой поверхности 3 = 25 - 50% раневой поверхности 4 = 50 - 75% раневой поверхности 5 = 75 - 100% раневой поверхности	1	1	1	1	1	1	1
7	Вид экссудата	1 = нет 2 = геморрагический 3 = серозно-геморрагический: водянистый, бледно-розовый 4 = серозный: водянистый, прозрачный 5 = гнойный: водянистый / густой, непрозрачный, золотисто-желтый, с / без запаха	4	4	4	4	1	1	1
8	Количество экссудата	1 = нет, сухая рана 2 = рана влажная, но экссудат не наблюдается 3 = рана влажная, влага равномерно распределяется по ране, «промокание» < 25% повязки 4 = ткани пропитаны влагой, экссудат может быть распределен по ране равномерно или неравномерно. «промокание» 25 - 75 % повязки 5 = ткани пропитаны влагой, жидкость в полости раны, «промокание» 25 - 75 % повязки	3	3	3	3	2	2	1
9	Цвет кожи вокруг раны	1 = розовая или нормальная для этнической группы 2 = ярко-красная и/или бледнеющая при надавливании 3 = белая / бледно-серая / гипопигментированная 4 = темно-красная или фиолетовая и/или не бледнеющая при нажатии 5 = черная или гиперпигментированная	2	2	2	1	1	1	1
10	Периферические отёки тканей	1 = нет отека 2 = не изъязвленный отек < 4 см вокруг раны 3 = не изъязвленный отек > 4 см вокруг раны 4 = изъязвленный отек < 4 см вокруг раны 5 = крепитирующий и/или изъязвленный отек > 4 см вокруг раны	2	2	1	1	1	1	1
11	Уплотнение периферических тканей	1 = нет 2 = уплотнение, < 2 см вокруг раны 3 = уплотнение 2-4 см < 50% вокруг раны 4 = уплотнение 2-4 см ≥ 50% вокруг раны 5 = уплотнение > 4 см в любую сторону вокруг раны							

Продолжение таблицы 15 – Шкала оценки ран Бейтса-Дженсена при использовании геля с ОКТ у лабораторных животных

№	Показатель	Оценка, баллы	День						
			1	2	3	4	5	6	7
12	Грануляции	1 = кожа не затронута или рана эпителизирована 2 = яркая, мясисто-красная; 75 - 100% от площади раны и/или гипертрофия ткани 3 = яркая, мясисто-красная; 75 - 25% от площади раны 4 = розовая и/или тусклая, темно-красная и/или $\geq 25\%$ от площади раны 5 = нет грануляций	5	5	4	4	2	2	1
13	Эпителизация	1 = 100% покрытие раны, поверхность не повреждена 2 = 75 - 100% покрытия раны и/или эпителизация $> 0,5$ см в дне раны 3 = 50 - 75% покрытия раны и/или эпителизация $< 0,5$ см в дне раны 4 = 25 - 50% покрытия раны 5 = $< 25\%$ покрытия раны	5	5	4	4	3	3	2
	Итого		30	30	31	26	19	18	14

Таблица 16 – Шкала оценки ран Бейтса-Дженсена при использовании препарата с 5 % декспантенолом у лабораторных ЖИВОТНЫХ

№	Показатель	Оценка, баллы	День						
			1	2	3	4	5	6	7
1	Размер	1 = длинна x ширина < 4 см ² 2 = длинна x ширина 4 - < 16 см ² 3 = длинна x ширина 16,1 - < 36 см ² 4 = длинна x ширина 36,1 - < 80 см ² 5 = длинна x ширина > 80 см ²	1	1	1	1	1	1	1
2	Глубина	1 = не бледнеющая эритема на интактной коже 2 = частичное истончение (некроз) кожи, затрагивающее эпидермис и/или дермальный слой 3 = некроз всей толщи кожи, сопровождающийся повреждением или некрозом подкожной клетчатки; может распространяться до фасции, но не глубже; и/или дно раны выстлано грануляциями 4 = дно раны представлено некротическими тканями 5 = полный некроз толщи кожи с обширными повреждениями и некрозами ткани	1	1	1	1	1	1	1
3	Края	1 = расплывчатые, диффузные, без четких границ 2 = с четкими контурами, фиксированные, с раневым дефектом в центре 3 = хорошо определяемые, не фиксированные к раневому дефекту 4 = хорошо определяемые, не фиксированные к раневому дефекту, закруглены, утолщены 5 = хорошо определяемые, фиброзные, рубцующиеся или гиперкератозные	3	3	3	2	2	2	1
4	Карманы	1 = нет 2 = < 2 см в любую сторону 3 = 2 - 4 см включая в себя < 50% раневой поверхности 4 = 2 - 4 см включая в себя > 50% раневой поверхности 5 = > 4 см в любую сторону	1	1	1	1	1	1	1
5	Вид некротических тканей	1 = не визуализируется 2 = бело-серая нежизнеспособная ткань и/или не вязкая, желтая субстанция 3 = рыхлая желтая субстанция 4 = вязкий, мягкий, черный струп 5 = твердый, жесткий, черный струп	1	1	1	1	1	1	1

Продолжение таблицы 16 – Шкала оценки ран Бейтса-Дженсена при использовании препарата с 5 % декспантенолом у лабораторных животных

№	Показатель	Оценка, баллы	День						
			1	2	3	4	5	6	7
6	Площадь некротических тканей	1 = не визуализируется 2 = < 25% раневой поверхности 3 = 25 - 50% раневой поверхности 4 = 50 - 75% раневой поверхности 5 = 75 - 100% раневой поверхности	1	1	1	1	1	1	1
7	Вид экссудата	1 = нет 2 = геморрагический 3 = серозно-геморрагический: водянистый, бледно-розовый 4 = серозный: водянистый, прозрачный 5 = гнойный: водянистый / густой, непрозрачный, золотисто-желтый, с / без запаха	4	4	4	4	4	1	1
8	Количество экссудата	1 = нет, сухая рана 2 = рана влажная, но экссудат не наблюдается 3 = рана влажная, влага равномерно распределяется по ране, «промокание» < 25% повязки 4 = ткани пропитаны влагой, экссудат может быть распределен по ране равномерно или неравномерно. «промокание» 25 - 75 % повязки 5 = ткани пропитаны влагой, жидкость в полости раны, «промокание» 25 - 75 % повязки	3	3	3	3	3	2	1
9	Цвет кожи вокруг раны	1 = розовая или нормальная для этнической группы 2 = ярко-красная и/или бледнеющая при надавливании 3 = белая / бледно-серая / гипопигментированная 4 = темно-красная или фиолетовая и/или не бледнеющая при нажатии 5 = черная или гиперпигментированная	2	2	2	2	1	1	1
10	Периферические отёки тканей	1 = нет отека 2 = не изъязвленный отек < 4 см вокруг раны 3 = не изъязвленный отек > 4 см вокруг раны 4 = изъязвленный отек < 4 см вокруг раны 5 = крепитирующий и/или изъязвленный отек > 4 см вокруг раны	2	2	2	1	1	1	1
11	Уплотнение периферических тканей	1 = нет 2 = уплотнение, < 2 см вокруг раны 3 = уплотнение 2-4 см < 50% вокруг раны 4 = уплотнение 2-4 см ≥ 50% вокруг раны 5 = уплотнение > 4 см в любую сторону вокруг раны	1	1	2	2	2	2	1

Продолжение таблицы 16 – Шкала оценки ран Бейтса-Дженсена при использовании препарата с 5 % декспантенолом у лабораторных животных

№	Показатель	Оценка, баллы	День						
			1	2	3	4	5	6	7
12	Грануляции	1 = кожа не затронута или рана эпителизирована 2 = яркая, мясисто-красная; 75 - 100% от площади раны и/или гипертрофия ткани 3 = яркая, мясисто-красная; 75 - 25% от площади раны 4 = розовая и/или тусклая, темно-красная и/или $\geq 25\%$ от площади раны 5 = нет грануляций	5	5	4	4	4	4	2
13	Эпителизация	1 = 100% покрытие раны, поверхность не повреждена 2 = 75 - 100% покрытия раны и/или эпителизация $> 0,5$ см в дне раны 3 = 50 - 75% покрытия раны и/или эпителизация $< 0,5$ см в дне раны 4 = 25 - 50% покрытия раны 5 = $< 25\%$ покрытия раны	5	5	4	4	4	3	2
	Итого		30	30	29	27	26	21	15

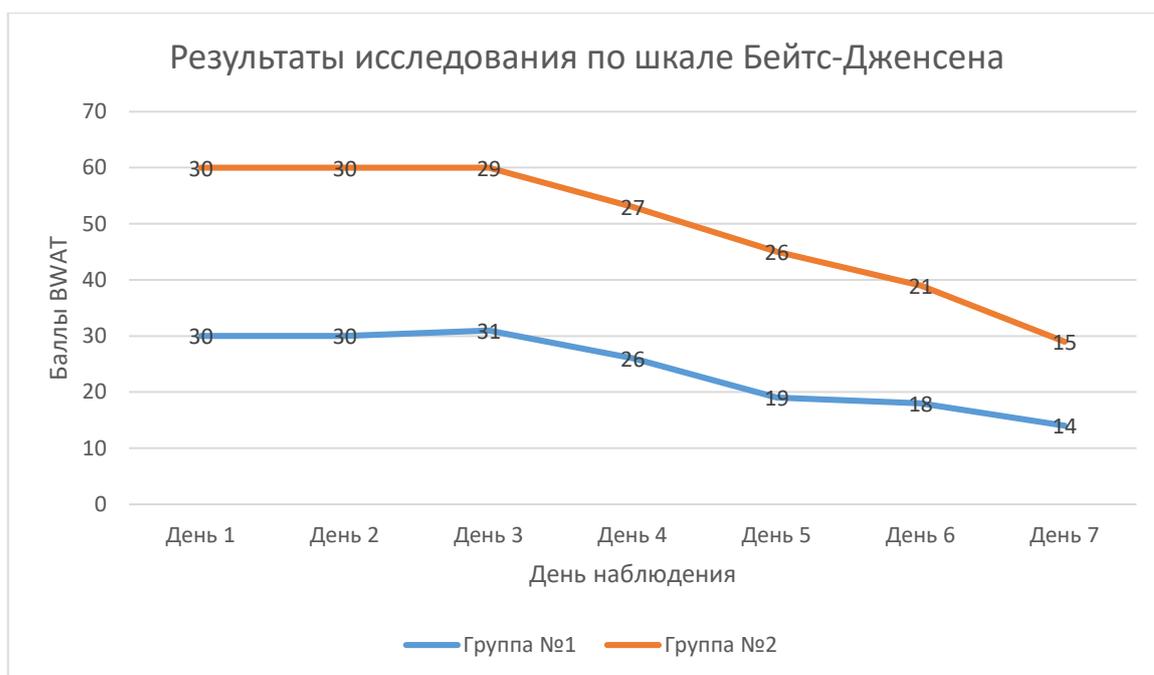


Рисунок 5 – Динамика ранозаживления у лабораторных животных.

Обработка полученных данных показала следующие результаты. В обеих группах размер и глубина ран были одинаковыми, карманов и некротических тканей не было. В обеих группах присутствовал серозный водянистый экссудат, однако в группе № 1 количество выделяемого экссудата снижалось быстрее на 1 день, чем в группе № 2. Цвет кожи вокруг раны в обеих группах был одинаков. Периферический отек вокруг тканей в группе № 1, в сравнении с группой № 2, снижался быстрее на 1 день. Уплотнение вокруг ран в обеих группах было одинаковым и равномерным. Грануляция и эпителизация тканей в группе № 1 происходила быстрее. Так, по шкале Бейтса-Дженсена зарегистрировано уменьшение на 14 баллов в группе № 1, и на 15 баллов – в группе № 2 соответственно. Более того, согласно шкале Бейтса-Дженсена, в группе № 1 заживление протекало наиболее интенсивно.



Рисунок 6 – гель с ОКТ день 1.



Рисунок 7 – гель с ОКТ день 2.



Рисунок 8 – гель с ОКТ день 4.



Рисунок 9 – гель с ОКТ день 5.



Рисунок 10 – гель с ОКТ день 6.



Рисунок 11 – гель с ОКТ день 7.



Рисунок 12 – крем с пантенолом день 1.



Рисунок 13 – крем с пантенолом день 2.



Рисунок 14 – крем с пантенолом день 4.



Рисунок 15 – крем с пантенолом день 5.



Рисунок 16 – крем с пантенолом день 6.



Рисунок 17 – крем с пантенолом день 7.

Сравнивая полученные результаты, можно прийти к выводу, что гель с ОКТ имеет наибольшую ранозаживляющую способность, чем препарат с 5 % декспантенолом, что скорее всего связано с наличием вспомогательного

компонента – низкомолекулярной гиалуроновой кислоты и её синергетическим действием с декспантенолом.

2.2.5 Исследование ранозаживляющей активности на собаках

Клинические испытания ранозаживляющей активности геля с ОКТ на собаках проводили на базе ветеринарной клиники «Никавет» (г. Санкт-Петербург). Было отобрано 40 собак и разделено на 2 группы, в каждой по 20 животных. Были отобраны животные с аналогичными поражениями кожи, которые представляли раны, площадью менее 4 см², присутствовал серозный экссудат. Поражения кожи в первой группе животных обрабатывали гелем с ОКТ; во второй группе животных – препаратом с 5 % декспантенолом. В течение всего исследования велось наблюдение за клиническим состоянием животных, отмечались системные изменения, в первый и последний дни исследования отбирали кровь на клинический анализ крови.

В первый день исследования общее состояние животных было в норме, температура тела в норме, либо незначительно повышена, видимые слизистые оболочки бледно-розовые или розово-красные, истечений из полостей нет, системных изменений нет, при расположении ранения в области конечности – хромота на соответствующую конечность. В нашем исследовании использовалось оценка ран по шкале Бейтса-Дженсена (BWAT) и сравнение с лекарственным препаратом, содержащим 5 % декспантенол. Гель с ОКТ обладает ранозаживляющей способностью за счет второго действующего вещества – декспантенола, и вспомогательного компонента – низкомолекулярной гиалуроновой кислоты. Результаты оценки ран по шкале Бейтса-Дженсена при использовании геля с ОКТ и препарата с 5 % декспантенолом представлены в таблицах 17 и 18 соответственно. Динамика заживления ран в группе № 1 и группе № 2 представлены на рисунках 18-26.

Продолжение таблицы 17 – Шкала оценки ран Бейтса-Дженсена при использовании геля с ОКТ на собаках

№	Показатель	Оценка, баллы	День											
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
5	Вид некротических тканей	1 = не визуализируется 2 = бело-серая нежизнеспособная ткань и/или не вязкая, желтая субстанция 3 = рыхлая желтая субстанция 4 = вязкий, мягкий, черный струп 5 = твердый, жесткий, черный струп	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
6	Площадь некротических тканей	1 = не визуализируется 2 = < 25% раневой поверхности 3 = 25 - 50% раневой поверхности 4 = 50 - 75% раневой поверхности 5 = 75 - 100% раневой поверхности	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
7	Вид экссудата	1 = нет 2 = геморрагический 3 = серозно-геморрагический: водянистый, бледно-розовый 4 = серозный: водянистый, прозрачный 5 = гнойный: водянистый / густой, непрозрачный, золотисто-желтый, с / без запаха	4	4	4	4	4	1	1	1	1	1	1	1
8	Количество экссудата	1 = нет, сухая рана 2 = рана влажная, но экссудат не наблюдается 3 = рана влажная, влага равномерно распределяется по ране, «промокание» < 25% повязки 4 = ткани пропитаны влагой, экссудат может быть распределен по ране равномерно или неравномерно. «промокание» 25 - 75 % повязки 5 = ткани пропитаны влагой, жидкость в полости раны, «промокание» 25 - 75 % повязки	4	4	3	3	3	3	2	2	2	1	1	1
9	Цвет кожи вокруг раны	1 = розовая или нормальная для этнической группы 2 = ярко-красная и/или бледнеющая при надавливании 3 = белая / бледно-серая / гипопигментированная 4 = темно-красная или фиолетовая и/или не бледнеющая при нажатии 5 = черная или гиперпигментированная	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1

Продолжение таблицы 17 – Шкала оценки ран Бейтса-Дженсена при использовании геля с ОКТ на собаках

	Показатель	Оценка, баллы	День											
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
10	Периферические отёки тканей	1 = нет отека 2 = не изъязвленный отек < 4 см вокруг раны 3 = не изъязвленный отек > 4 см вокруг раны 4 = изъязвленный отек < 4 см вокруг раны 5 = крепитирующий и/или изъязвленный отек > 4 см вокруг раны	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1
11	Уплотнение периферических тканей	1 = нет 2 = уплотнение, < 2 см вокруг раны 3 = уплотнение 2-4 см < 50% вокруг раны 4 = уплотнение 2-4 см ≥ 50% вокруг раны 5 = уплотнение > 4 см в любую сторону вокруг раны	1	1	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1
12	Грануляции	1 = кожа не затронута или рана эпителизирована 2 = яркая, мясисто-красная; 75 - 100% от площади раны и/или гипертрофия ткани 3 = яркая, мясисто-красная; 75 - 25% от площади раны 4 = розовая и/или тусклая, темно-красная и/или ≥ 25% от площади раны 5 = нет грануляций	5	5	5	4	4	2	2	2	2	1	1	1
13	Эпителизация	1 = 100% покрытие раны, поверхность не повреждена 2 = 75 - 100% покрытия раны и/или эпителизация > 0,5 см в дне раны 3 = 50 - 75% покрытия раны и/или эпителизация < 0,5 см в дне раны 4 = 25 - 50% покрытия раны 5 = < 25% покрытия раны	5	5	5	4	4	3	3	3	2	2	1	1
	Итого		32	32	31	29	29	21	18	18	17	15	13	13

Продолжение таблицы 18 – Шкала оценки ран Бейтса-Дженсена при использовании препарата с 5 % декспантенолом на собаках

№	Показатель	Оценка, баллы	День											
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
5	Вид некротических тканей	1 = не визуализируется 2 = бело-серая нежизнеспособная ткань и/или не вязкая, желтая субстанция 3 = рыхлая желтая субстанция 4 = вязкий, мягкий, черный струп 5 = твердый, жесткий, черный струп	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
6	Площадь некротических тканей	1 = не визуализируется 2 = < 25% раневой поверхности 3 = 25 - 50% раневой поверхности 4 = 50 - 75% раневой поверхности 5 = 75 - 100% раневой поверхности	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
7	Вид экссудата	1 = нет 2 = геморрагический 3 = серозно-геморрагический: водянистый, бледно-розовый 4 = серозный: водянистый, прозрачный 5 = гнойный: водянистый / густой, непрозрачный, золотисто-желтый, с / без запаха	4	4	4	4	4	4	4	1	1	1	1	1
8	Количество экссудата	1 = нет, сухая рана 2 = рана влажная, но экссудат не наблюдается 3 = рана влажная, влага равномерно распределяется по ране, «промокание» < 25% повязки 4 = ткани пропитаны влагой, экссудат может быть распределен по ране равномерно или неравномерно. «промокание» 25 - 75 % повязки 5 = ткани пропитаны влагой, жидкость в полости раны, «промокание» 25 - 75 % повязки	4	4	4	3	3	3	3	2	2	2	2	1
9	Цвет кожи вокруг раны	1 = розовая или нормальная для этнической группы 2 = ярко-красная и/или бледнеющая при надавливании 3 = белая / бледно-серая / гипопигментированная 4 = темно-красная или фиолетовая и/или не бледнеющая при нажатии 5 = черная или гиперпигментированная	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1

Продолжение таблицы 18 – Шкала оценки ран Бейтса-Дженсена при использовании препарата с 5 % декспантенолом на собаках

№	Показатель	Оценка, баллы	День												
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
10	Периферические отёки тканей	1 = нет отека 2 = не изъязвленный отек < 4 см вокруг раны 3 = не изъязвленный отек > 4 см вокруг раны 4 = изъязвленный отек < 4 см вокруг раны 5 = крепитирующий и/или изъязвленный отек > 4 см вокруг раны	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1
11	Уплотнение периферических тканей	1 = нет 2 = уплотнение, < 2 см вокруг раны 3 = уплотнение 2-4 см < 50% вокруг раны 4 = уплотнение 2-4 см ≥ 50% вокруг раны 5 = уплотнение > 4 см в любую сторону вокруг раны	1	1	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1
12	Грануляции	1 = кожа не затронута или рана эпителизирована 2 = яркая, мясисто-красная; 75 - 100% от площади раны и/или гипертрофия ткани 3 = яркая, мясисто-красная; 75 - 25% от площади раны 4 = розовая и/или тусклая, темно-красная и/или ≥ 25% от площади раны 5 = нет грануляций	5	5	5	4	4	4	3	2	2	2	1	1	
13	Эпителизация	1 = 100% покрытие раны, поверхность не повреждена 2 = 75 - 100% покрытия раны и/или эпителизация > 0,5 см в дне раны 3 = 50 - 75% покрытия раны и/или эпителизация < 0,5 см в дне раны 4 = 25 - 50% покрытия раны 5 = < 25% покрытия раны	5	5	5	4	4	4	3	3	3	2	2	1	
	Итого		32	32	33	29	29	29	27	19	18	17	16	13	

В начале и в конце исследования у животных отбирали кровь на общий анализ крови. Результаты представлены в таблице 19 и таблице 20.

Таблица 19 –Результаты общего анализа крови в 1 день опыта

Показатели	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=20)
Эритроциты, $10^{12}/л$	6,83±0,10	5,80±0,30*
Гемоглобин, г/л	130,00±2,30	165,00±3,50*
Тромбоциты, $10^9/л$	250,00±12,50	240,00±14,10*
Лейкоциты, $10^9/л$	8,00±1,50	16,00±0,30*
Базофилы, %	0	0*
Эозинофилы, %	1,00±0,02	1,00±0,04*
Миелоциты, %	0	0*
Юные нейтрофилы, %	0	0*
Палочкоядерные нейтрофилы, %	1,00±0,01	1,00±0,10*
Сегментоядерные нейтрофилы, %	65,05±1,65	70,30±2,55*
Моноциты, %	3,30±0,20	4,01±0,50*
Лимфоциты, %	15,00±5,00	20±4,30*

p < 0,05 – различия статистически значимы при сравнении с группой 1.

Таблица 20 – Результаты общего анализа крови на 12 день опыта

Показатели	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=20)
Эритроциты, $10^{12}/л$	6,83±0,20	6,80±0,30*
Гемоглобин, г/л	145,00±1,30	155±3,47*
Тромбоциты, $10^9/л$	245,15±14,68	240,80±15,15*
Лейкоциты, $10^9/л$	8,50±2,50	9,25±0,80*
Базофилы, %	0	0*
Эозинофилы, %	1,00±0,01	1,00±0,02*
Миелоциты, %	0	0*
Юные нейтрофилы, %	0	0*
Палочкоядерные нейтрофилы, %	1,00±0,02	1,00±0,15*
Сегментоядерные нейтрофилы, %	64,05±2,35	68,30±1,55*
Моноциты, %	3,00±0,15	3,65±0,45*
Лимфоциты, %	15,50±4,95	22±4,35*

p < 0,05 – различия статистически значимы при сравнении с группой 1.

Общий анализ крови определял значение следующих показателей крови: эритроциты, гемоглобин, тромбоциты, лейкоциты, базофилы, эозинофилы, миелоциты, юные нейтрофилы, палочкоядерные нейтрофилы, сегментоядерные нейтрофилы, моноциты, лимфоциты. Показатели общего анализа крови в обеих

группах животных в первый день исследования выявил отсутствие физиологических отклонений в вышеупомянутых показателях крови. Показатели общего анализа крови в обеих группах животных на 12 день исследования выявил отсутствие физиологических отклонений в вышеупомянутых показателях крови. Следуя из этого можно сделать вывод, что гель с ОКТ и препарат с 5 % декспантенолом не влияют на показатели крови животных.

Динамика ранозаживления в обеих группах представлена на рисунках 18-26.

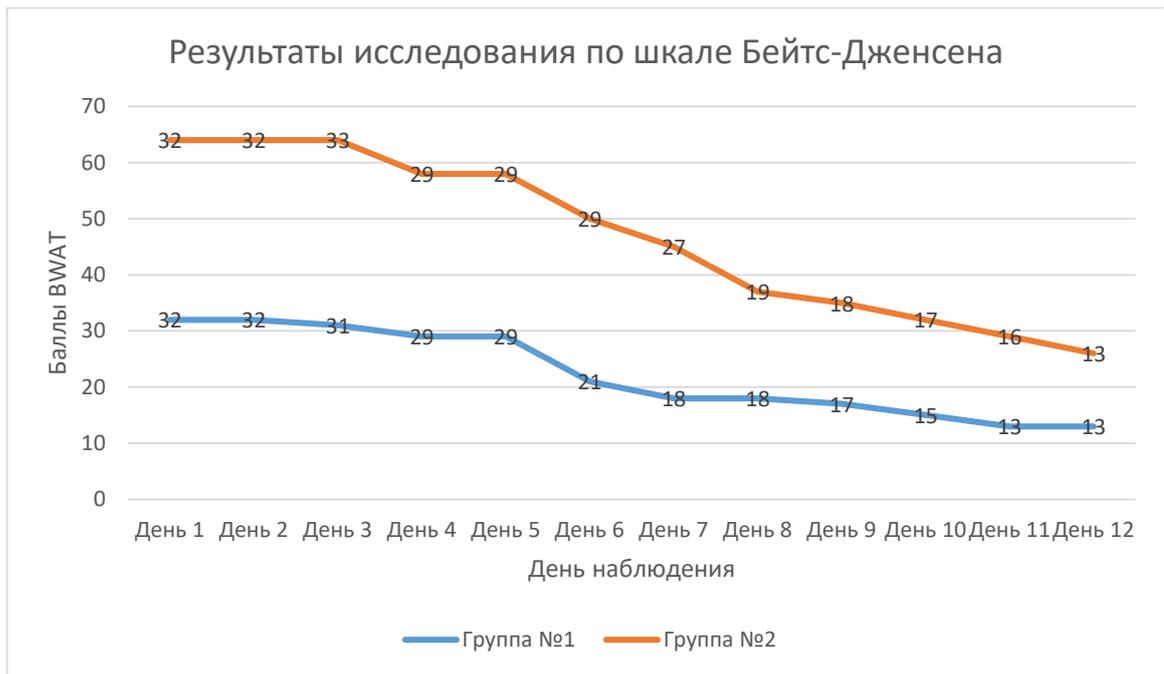


Рисунок 18 – Динамика ранозаживления у собак.



Рисунок 19 – гель с ОКТ 1 день.



Рисунок 20 – гель с ОКТ 8 день.



Рисунок 21 – гель с ОКТ 10 день.



Рисунок 22 – гель с ОКТ 12 день.



Рисунок 23 – крем с пантенолом 1 день.



Рисунок 24 – крем с пантенолом 8 день.



Рисунок 25 – крем с пантенолом 10 день.



Рисунок 26 – крем с пантенолом 12 день.

Исходя из представленных выше таблиц 17 и 18, а также рисунков №18-26, мы можем сделать вывод, что ранозаживление происходило быстрее в группе № 1, где был использован гель с ОКТ. Размер раневых поражений был не более 4 см², некротическая ткань и карманы отсутствовали у животных в обеих группах. Экссудат серозный водянистый в обеих группах, в группе № 1 экссудат присутствовал до 5 дня включительно, в группе № 2 – до 7 дня. В группе № 1 количество экссудата плавно снижалось и на 10 день отсутствовало полностью; в группе № 2 – снижение экссудата происходило менее плавно и полностью отсутствовало на 12 день. Цвет кожи вокруг раны в группе № 1 восстанавливался и становился розовым на 6 день лечения; в группе № 2 – на 8 день лечения.

Периферический отек вокруг тканей располагался менее 4 см вокруг раны, изъязвлений не было, в группе № 1 отек исчезал на 5 день лечения; в группе № 2 – на 7 день лечения. Грануляция тканей в обеих группах возникает на 4 день, однако пропадает грануляция в группе № 1 на 10 день лечения, в группе № 2 – на 11 день. Эпителизация тканей в обеих группах проходила равномерно, однако полное заживление в группе № 1 произошло на 10 день, тогда как в группе № 2 – на 11 день. Анализируя полученные данные, мы пришли к выводу, что в группе № 1 ранозаживление происходило более плавно и быстрее на 1 день, чем в группе № 2, что является существенным при лечении животных.

2.2.6 Исследование ранозаживляющей активности на коровах

Клинические испытания ранозаживляющей активности геля с ОКТ на коровах проводили в ОАО «Красное Знамя» (Псковская область, Новосokolьнический район, деревня Насва). Было отобрано 30 голов коров голштинской породы 2-4 лактации. Животных разделили на 2 группы по 15 голов в каждой, первая группа – опытная, вторая – контрольная. Животные содержались в одинаковых условиях, вид раневых поражений однотипный. Коровой первой группы наносили на раневые поражения гель с ОКТ, коровам второй группы – промышленный порошок, в состав которого входят ксероформ и стрептоцид белый. Ежедневно проводили осмотр

животных. Оценивали размер, глубину, края раны, наличие карманов, вид и площадь некротических тканей, вид и количество экссудата, цвет кожи вокруг раны, наличие периферических отеков тканей, уплотнение периферических тканей, характер грануляции и эпителизации.

В нашем исследовании использовалась оценка ран по шкале Бейтса-Дженсена (BWAT) и сравнение с лекарственным препаратом, содержащим ксероформ и стрептоцид белый. Результаты оценки ран по шкале Бейтса-Дженсена при использовании геля с ОКТ и препарата с ксероформом и стрептоцидом белым представлены в таблице 21 и таблице 22 соответственно. Динамика заживления ран в группе № 1 и группе № 2 представлены на рисунках 27-35.

Таблица 21 – Шкала оценки ран Бейтса-Дженсена при использовании геля с ОКТ на коровах

№	Показатель	Оценка, баллы	День																
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
1	Размер	1 = длинна х ширина < 4 см ² 2=длинна х ширина 4 - < 16 см ² 3=длинна х ширина 16,1 - < 36 см ² 4=длинна х ширина 36,1 - < 80 см ² 5=длинна х ширина > 80 см ²	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	Глубина	1 = не бледнеющая эритема на интактной коже 2 = частичное истончение (некроз) кожи, затрагивающее эпидермис и/или дермальный слой 3 = некроз всей толщии кожи, сопровождающийся повреждением или некрозом подкожной клетчатки; может распространяться до фасции, но не глубже; и/или дно раны выстлано грануляциями 4 = дно раны представлено некротическими тканями 5 = полный некроз толщии кожи с обширными повреждениями и некрозами ткани	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3	Края	1 = расплывчатые, диффузные, без четких границ 2 = с четкими контурами, фиксированные, с раневым дефектом в центре 3 = хорошо определяемые, не фиксированные к раневому дефекту 4 = хорошо определяемые, не фиксированные к раневому дефекту, закруглены, утолщены 5 = хорошо определяемые, фиброзные, рубцующиеся или гиперкератозные	4	4	4	4	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1

Продолжение таблицы 21 – Шкала оценки ран Бейтса-Дженсена при использовании геля с ОКТ на коровах

№	Показатель	Оценка, баллы	День																
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
4	Карманы	1 = нет; 2 = < 2 см в любую сторону; 3 = 2 - 4 см включая в себя < 50% раневой поверхности; 4 = 2 - 4 см включая в себя > 50% раневой поверхности; 5 = > 4 см в любую сторону	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
5	Вид некротических тканей	1 = не визуализируется 2 = бело-серая нежизнеспособная ткань и/или не вязкая, желтая субстанция 3 = рыхлая желтая субстанция 4 = вязкий, мягкий, черный струп 5 = твердый, жесткий, черный струп	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
6	Площадь некротических тканей	1 = не визуализируется 2 = < 25% раневой поверхности 3 = 25 - 50% раневой поверхности 4 = 50 - 75% раневой поверхности 5 = 75 - 100% раневой поверхности	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
7	Вид экссудата	1 = нет; 2 = геморрагический; 3=серозно-геморрагический: водянистый, бледно-розовый; 4 = серозный: водянистый, прозрачный; 5 = гнойный: водянистый / густой, непрозрачный, золотисто-желтый, с / без запаха	3	3	4	4	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
8	Количество экссудата	1 = нет, сухая рана; 2 = рана влажная, но экссудат не наблюдается; 3 = рана влажная, влага равномерно распределяется по ране, «промокание» < 25% повязки; 4 = ткани пропитаны влагой, экссудат может быть распределен по ране равномерно или неравномерно. «промокание» 25 - 75 % повязки; 5 = ткани пропитаны влагой, жидкость в полости раны, «промокание» 25 - 75 % повязки	4	4	4	3	3	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1

Продолжение таблицы 21 – Шкала оценки ран Бейтса-Дженсена при использовании геля с ОКТ на коровах

№	Показатель	Оценка, баллы	День																
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
9	Цвет кожи вокруг раны	1 = розовая или нормальная для этнической группы 2 = ярко-красная и/или бледнеющая при надавливании 3 = белая / бледно-серая / гипопигментированная 4 = темно-красная или фиолетовая и/или не бледнеющая при нажатии; 5 = черная или гиперпигментированная	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
10	Периферические отеки тканей	1 = нет отека 2 = не изъязвленный отек < 4 см вокруг раны 3 = не изъязвленный отек > 4 см вокруг раны 4 = изъязвленный отек < 4 см вокруг раны 5 = крепитирующий и/или изъязвленный отек > 4 см вокруг раны	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
11	Уплотнение периферических тканей	1 = нет 2 = уплотнение, < 2 см вокруг раны 3 = уплотнение 2-4 см < 50% вокруг раны 4 = уплотнение 2-4 см ≥ 50% вокруг раны 5 = уплотнение > 4 см в любую сторону вокруг раны	1	1	1	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1
12	Грануляции	1 = кожа не затронута или рана эпителизирована 2 = яркая, мясисто-красная; 75 - 100% от площади раны и/или гипертрофия ткани 3 = яркая, мясисто-красная; 75 - 25% от площади раны 4 = розовая и/или тусклая, темно-красная и/или ≥ 25% от площади раны 5 = нет грануляций	5	5	5	4	4	3	3	3	3	2	2	2	2	1	1	1	1

Продолжение таблицы 22 – Шкала оценки ран Бейтса-Дженсена при использовании препарата Зоосепт на коровах

№	Показатель	Оценки, баллы	День																	
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	
11	Уплотнение периферических тканей	1 = нет 2 = уплотнение, < 2 см вокруг раны 3 = уплотнение 2-4 см < 50% вокруг раны 4 = уплотнение 2-4 см ≥ 50% вокруг раны 5 = уплотнение > 4 см в любую сторону вокруг раны	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1
12	Грануляции	1 = кожа не затронута или рана эпителизирована 2 = яркая, мясисто-красная; 75 - 100% от площади раны и/или гипертрофия ткани 3 = яркая, мясисто-красная; 75 - 25% от площади раны 4 = розовая и/или тусклая, темно-красная и/или ≥ 25% от площади раны 5 = нет грануляций	5	5	5	5	4	4	4	3	3	3	3	2	2	2	2	1	1	
13	Эпителизация	1 = 100% покрытие раны, поверхность не повреждена 2 = 75 - 100% покрытия раны и/или эпителизация > 0,5 см в дне раны 3 = 50 - 75% покрытия раны и/или эпителизация < 0,5 см в дне раны 4 = 25 - 50% покрытия раны 5 = < 25% покрытия раны	5	5	5	4	4	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	1	1	
	Итого		32	32	32	31	27	25	25	24	20	19	19	17	17	15	15	13	13	

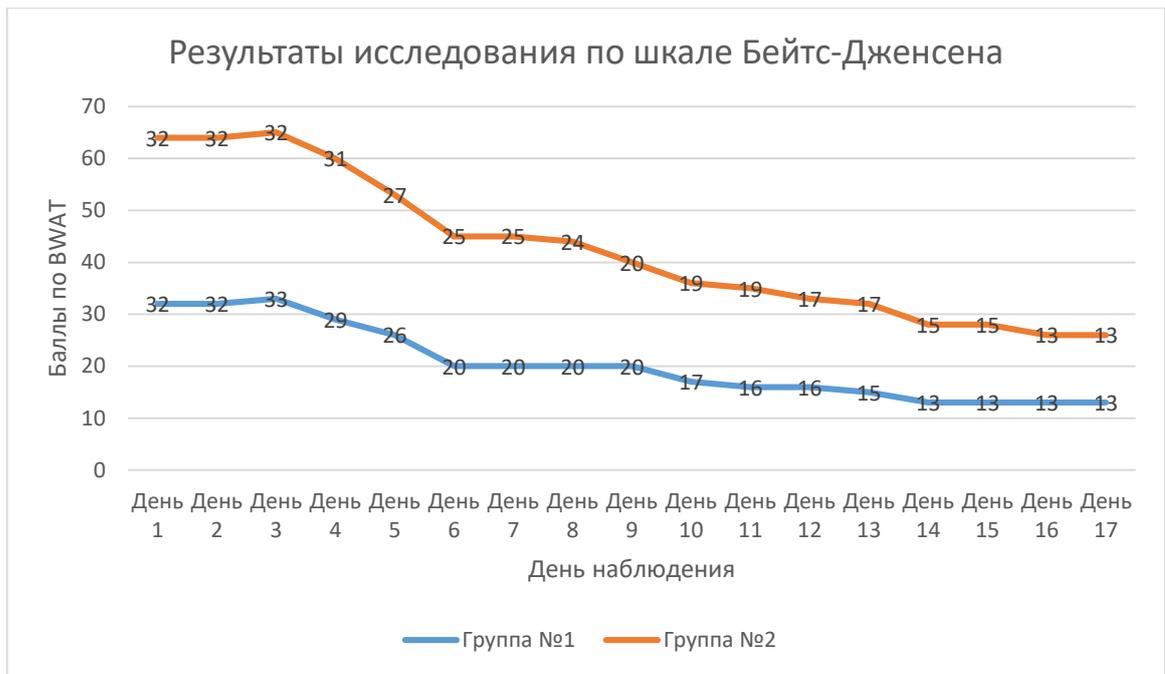


Рисунок 27 – Динамика ранозаживления у коров.



Рисунок 28 – гель с ОКТ 1 день.



Рисунок 29 – гель с ОКТ 10 день.



Рисунок 30 – гель с ОКТ 14 день.



Рисунок 31 – гель с ОКТ 17 день.



Рисунок 32 – Зоосепт 1 день.



Рисунок 33 – Зоосепт 10 день.



Рисунок 34 – Зоосепт 14 день.



Рисунок 35 – Зоосепт 17 день.

В первый день исследования общее состояние животных было в норме, температура тела в норме, либо незначительно повышена, что обусловлено сопутствующими заболеваниями и не связано с раневым дефектом, видимые слизистые оболочки бледно-розовые или розово-красные, истечений из полостей нет, системных изменений нет.

При использовании геля с ОКТ размер раны в первые 4 дня был от 4 до 16 см², от 5 до 17 дня размер раны менее или равно 4 см². С 1 по 17 дни на интактной коже не бледнеющая эритема, некроз отсутствует. Края раны в первые 4 дня хорошо определяемые, не фиксированные к раневому дефекту, закруглены и утолщены; с 5 по 12 дни края раны с четкими контурами, фиксированные, с раневым дефектом в центре; с 13 по 17 дни – расплывчатые, диффузные, без четких границ. Карманов и некротических тканей не было ни в один из дней исследования. Экссудат в первые 2 дня – серозно-геморрагический, бледно-розовый, с 3 по 5 дни – серозный полупрозрачные, водянистый, с 6 по 17 дни экссудат отсутствовал. В первые 3 дня присутствовало большое количество экссудата – экссудат был распределен по ране

равномерно, промокание повязки 25-75 %; в 4 и 5 дни рана влажная, промокание повязки менее 25 %; с 6 по 10 дни – рана влажная, экссудата нет; с 11 по 17 дни исследования – рана сухая, экссудата нет. В первые 3 дня цвет кожи вокруг раны ярко-красный, бледнеющий при надавливании, остальные дни – розовая или соответствует виду и породе животного. Периферический отек вокруг ткани присутствовал первые три дня, располагался менее 4 см вокруг раны, не изъязвленный. Уплотнение периферических тканей не наблюдалось в первые 3 дня, с 4 по 9 дни присутствовало уплотнение не более 2 см вокруг раны, с 10 уплотнение отсутствовало. Грануляция отсутствовала в первые 3 дня, 4 и 5 дни грануляция примерно 25 % от площади раны, ткани розовые, с 6 по 9 дни грануляция 75-25 % от площади раны, ткани яркие мясисто-красные, с 10 по 13 дни – грануляция 75-100 %, ткани яркие мясисто-красные, гипертрофированы, с 14 по 17 дни рана полностью эпителизирована. Эпителизация в первые 3 дня менее 25 % покрытия раны, 4 и 5 дни эпителизация 25-50 %, с 6 до 9 дни – эпителизация 50-75 % покрытия раны и менее 0,5 см в дне раны, с 10 по 13 дни эпителизация от 75 до 100 % покрытия раны и более 0,5 см в дне раны, с 14 по 17 дни – эпителизация равна 100 %, поверхность не повреждена.

При использовании промышленного порошка с ксероформом и стрептоцидом белым в первые 4 дня размер раны был от 4 до 16 см², с 5 по 17 дни размер раны менее 4 см. С 1 по 17 дни на интактной коже не бледнеющая эритема, некроз отсутствует. Края раны с 1 по 4 день хорошо определяемые, не фиксированные к раневому дефекту, закруглены и утолщены, на 5 день – хорошо определяемые, не фиксированные к раневому дефекту, с 6 по 13 дни – с четкими контурами, фиксированные, с раневым дефектом в центре, с 14 по 17 дни – расплывчатые, диффузные, без четких границ. Карманы и некротические ткани отсутствовали на протяжении всех дней исследования. Вид экссудата с 1 по 3 дни серозно-геморрагический бледно-розовый, водянистый, с 4 по 8 дни экссудат серозный водянистый, с 9 по 17 дни экссудат отсутствовал. В первые 4 дня экссудат был распределен по ране равномерно, промокание повязки 25-75 %, с 5 по 8 день рана равномерно влажная, промокание повязки менее 25 %, с 9 по 13 день – рана

влажное, но экссудата нет, с 14 по 17 дни – экссудата нет, рана сухая. Цвет кожи вокруг раны в первые 4 дня ярко-красный, не бледнеющий при надавливании, с 5 по 17 дни цвет кожи розовый или соответствует виду и породе животного. В первые 3 дня присутствовал отек менее 4 см вокруг раны, последующие дни отека не было. В первые 4 дня уплотнение периферических тканей отсутствовало, с 5 по 11 дни – уплотнение менее 2 см вокруг раны, с 12 по 17 дни уплотнение отсутствовало. С 1 по 4 дни грануляция отсутствовала, с 5 по 7 дни грануляция от 25 %, цвет розовый, с 8 по 11 дни грануляция составляла 75-25 %, яркая мясисто-красная, с 12 по 15 дни грануляция – 75-100 %, яркая мясисто-красная, с 16 по 17 дни кожа не затронута и рана эпителизирована. Эпителизация с 1 по 3 дни менее 25% покрытия раны, с 4 по 5 дни – 25-50 % покрытия раны, с 6 по 9 дни эпителизация составляет 50-75 % и менее 0,5 см в дне раны, с 10 по 15 дни – 75-100 % покрытия раны и более 0,5 см в дне раны, с 16 по 17 дни эпителизация составляет 100 %, поверхность не повреждена.

Исходя из таблицы можно прийти к выводам, что по размерам раны у животных были одинакового размера, однотипные, глубина одинакова на протяжении всего исследования в обеих группах. Карманы и некротические ткани отсутствовали в обеих группах на протяжении всего исследования. В обеих группах присутствовал экссудат. В группе с ОКТ серозно-геморрагический экссудат присутствовал 2 дня, тогда как в группе с порошком – 3 дня; серозный экссудат в группе с ОКТ присутствовал с 3 по 5 дни, тогда как в группе с порошком с 4 по 8; в группе с ОКТ экссудат отсутствовал с 6 дня, тогда как в группе с порошком – с 9 дня. Количество экссудата снижалось быстрее в группе с ОКТ, полностью экссудат отсутствовал с 11 дня, в группе с порошком – с 14 дня. В группе с ОКТ цвет кожи вокруг раны первые 3 дня был ярко-красный, бледнеющий при надавливании, с 4 дня – розовая или соответствует породе и виду животного. В группе с порошком цвет кожи вокруг раны первые 4 дня был ярко-красный, бледнеющий при надавливании, с 5 дня – розовая или соответствует породе и виду животного. Периферический отек вокруг тканей одинаковый в обеих группах – с 1 по 3 день отек менее 4 см вокруг раны, с 4 дня – отек отсутствовал. Уплотнение

вокруг раны в группе с ОКТ отсутствовало до 3 дня и с 7 дня, в промежутке 4-6 день было уплотнение менее 2 см вокруг раны; в группе с порошком отсутствовало до 4 дня и с 12 дня, в промежутке 5-11 день было уплотнение менее 2 см вокруг раны. Края раны в обеих группах первые 4 дня хорошо определяемые, не фиксированные к раневому дефекту, закруглены, утолщены; в группе с ОКТ с 5 по 12 дни края с четкими контурами, фиксированные, с раневым дефектом в центре, с 13 дня расплывчатые, диффузные, без четких границ. В то время как в группе с порошком на 5 день края хорошо определяемые, не фиксированные к раневому дефекту, с 6-13 дни с четкими контурами, фиксированные, с раневым дефектом в центре, с 14 дня расплывчатые, диффузные, без четких границ. Заживление в группе с ОКТ произошло быстрее на 2 дня, чем в группе с порошком, так как грануляция и эпителизация начались быстрее на 1 день и закончились быстрее на 2 дня. Исходя из изложенного – ранозаживление в группе с ОКТ в сравнении с группой с порошком со стрептоцидом и ксероформом происходит быстрее на 2 дня.

3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

3.1 Обсуждение результатов исследования

Рост уровня антибиотикорезистентности вызывает увеличение смертности, сроки лечения и соответственно финансовые затраты [63, 67, 129, 139, 144, 145]. По данным некоторых авторов, на лечении заболеваний, вызванных резистентными микроорганизмами, в странах Европейского Союза и Европейской экономической зоны, было затрачено 1,1-1,5 млрд евро в год [125, 133]. При лечении местных поражений кожи использование антисептических препаратов вместо антибиотиков является более целесообразным, в особенности применение препаратов на основе октенидина дигидрохлорида, поскольку он не вызывает резистентности микроорганизмов и обладает широким спектром действия [54, 109, 133, 139, 132, 148, 144, 145, 155, 128].

Поскольку проблема скученного содержания сельскохозяйственных животных, дефекты оборудования, грубое обращение персонала приводит к травматизации животных [107, 113, 114, 115]. Доля раневых поражений среди сельскохозяйственных животных составляет около 40,0 % [11, 63, 65, 71, 72, 131]. Мелкие домашние животные, такие как кошки и собаки, зачастую получают повреждения кожи на прогулках при драках, а также при оперативных вмешательствах. По литературным данным, доля раневых поражений среди животных-компаньонов составляет около 30,8 % [101, 106].

При лечении раневых патологий важна скорость ранозаживления и противовоспалительный эффект и не менее важны антимикробные свойства лекарственного средства, чтобы минимизировать возможность применения системных антимикробных препаратов, и, как следствие, рост лекарственной устойчивости [11, 48, 125, 133, 142], так как в настоящее время в современном мире растет антибиотикорезистентность микроорганизмов, что является одной из приоритетных проблем как в медицине, так и ветеринарии [12, 16, 61, 76, 77, 97, 125, 133, 144].

Существует большой арсенал лекарственных средств и форм для лечения раневых патологий. В зависимости от фазы раневого процесса используют различные лекарственные препараты в форме мази, геля, спрея, раствора и др. [52]. Более того большое значение имеет количество действующих веществ, их свойства и синергетический эффект препаратов, действие которых потенцируют вспомогательные компоненты [70, 108]. В настоящее время наиболее предпочтительны комплексные препараты с разносторонним фармакологическим действием [3, 98].

Целью проведения исследования было разработать новое лекарственное средство на основе октенидина дигидрохлорида и изучить его терапевтическую эффективность.

При разработке нового ранозаживляющего средства впервые был использован октенидина дигидрохлорид, применяемый в медицине, но не используемый в ветеринарии. Комбинированный препарат также включал в себя декспантенол и низкомолекулярную гиалуроновую кислоту, способствующие ранозаживлению и противовоспалительному эффекту. В качестве вспомогательного компонента применили 1,2-пропиленгликоль, являющийся стабилизатором и усиливающий антимикробные свойства препарата. Гелевая форма нового лекарственного средства подходит для применения в первую и вторую фазы ранозаживления, а именно в фазу воспаления, когда необходимо антисептическое действие, и фазу пролиферации, когда преобладающим должно быть ранозаживляющее действие [11, 48, 109, 132, 148, 142, 128].

В современной ветеринарии возрастает потребность в высокоэффективных антисептических средствах, обладающих ранозаживляющей активностью, к которым не будут приводить к росту резистентности. Таким препаратом является гель с октенидином дигидрохлоридом и декспантенолом.

Согласно ГРЛС Минздрава РФ на современном отечественном рынке медицинских препаратов зарегистрировано 83 лекарственных средства, в состав которых входит декспантенол. Формой выпуска данных препаратов в основном являются гели, крема, мази, также представлены спреи и капли назальные.

Некоторые лекарственные препараты являются комбинированными. В их состав включены хлоргексидин, ксилометазолин, лидокаин и др. Согласно ФГИС Ирена на отечественном рынке ветеринарных препаратов представлено 7 лекарственных средств, в состав которых входит декспантенол, 4 из них - витаминные препараты для энтерального применения, 1 – раствор для внутриматочного применения, 1 – раствор для наружного применения, 1 – гель для наружного применения. Согласно ГРЛС Минздрава РФ на современном отечественном рынке медицинских препаратов зарегистрировано 2 лекарственных средства, в состав которых входит октенидина дигидрохлорид, оба препарата являются растворами для наружного применения. Согласно ФГИС Ирена на отечественном рынке не представлены ветеринарные препараты, в состав которых входит октенидина дигидрохлорид [14, 17, 22].

При обработке литературных данных мы пришли к выводу, что идеально использование нескольких действующих веществ, таких как октенидина дигидрохлорид и декспантенол, которые будут дополнять оказываемые эффекты препарата. Октенидина дигидрохлорид выступает антисептическим компонентом препарата [28, 95, 126, 147, 136, 127, 132, 141, 143, 153, 155], декспантенол – ранозаживляющим компонентом, за счет удержания влаги кожного покрова, восстановления билипидный слой, стимуляции регенерации эпидермиса за счет усиления его дифференцировки и синтеза липидов [18, 27, 46, 49, 60, 80, 84, 118, 140, 156, 154]. Помимо главных действующих компонентов препарата, необходимо использование вспомогательных веществ, которые будут выступать в качестве синергистов [83]. Для этих целей в препарат были введены низкомолекулярная гиалуроновая кислота, 1,2-пропиленгликоль, Aristoflex AVC. Низкомолекулярная гиалуроновая кислота обеспечивает проникновение препарата в более глубокие слои кожного покрова, участвует в регенерации улучшая синтез коллагена и эластина. 1,2-пропиленгликоль - является стабилизатором в суспензиях и эмульсиях, улучшать проницаемость кожных покровов, тем самым обеспечивая быстрое проникновение действующего вещества. Aristoflex AVC использовался в качестве гелеобразователя и со-эмульгатора [33, 89]. Применение данных

компонентов помогло достигнуть желаемое лекарственное средство, применяемое для лечения раневых патологий в первую и вторую фазы раневого процесса [51, 68].

Исследования показали, что новое лекарственное средство с октенидином дигидрохлоридом обладает широким спектром антисептической активности. Зону подавления роста геля с ОКТ определяли на микроорганизмах *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Escherichia coli*. Были получены следующие результаты: *Staphylococcus aureus* 30,00±0,45 мм, *Pseudomonas aeruginosa* 21,70±0,76 мм, *Candida albicans* 15,30±0,32 мм, *Escherichia coli* 25,10±0,42 мм.

Исследование ранозаживляющей активности геля с ОКТ оценивали по шкале Бейтса-Дженсена и сравнивали с ранозаживляющей активностью лекарственного препарата с 5 % Декспантенолом. В обеих группах размер и глубина ран были одинаковыми, карманов и некротических тканей не было. В обеих группах присутствовал серозный водянистый экссудат, однако в группе № 1 количество выделяемого экссудата снижалось быстрее на 1 день, чем в группе № 2. Цвет кожи вокруг раны в обеих группах был одинаков. Периферический отек вокруг тканей в группе № 1, в сравнении с группой № 2, снижался быстрее на 1 день. Уплотнение вокруг ран в обеих группах было одинаковым и равномерным. Грануляция и эпителизация тканей в группе № 1 происходила быстрее. Так, по шкале Бейтса-Дженсена зарегистрировано уменьшение на 16 баллов в группе № 1, и на 15 баллов – в группе № 2 соответственно. Более того, согласно шкале Бейтса-Дженсена, в группе № 1 заживление протекало наиболее интенсивно. Сравнивая полученные результаты, можно прийти к выводу, что гель с ОКТ имеет наибольшую ранозаживляющую способность, чем препарат с 5 % декспантенолом, что скорее всего связано с наличием вспомогательного компонента – низкомолекулярной гиалуроновой кислоты и её синергетическим действием с декспантенолом.

Исследование острой пероральной токсичности геля с ОКТ в дозировках 300 мг/кг и 2000 мг/кг показало, что лекарственное средство не воздействует на активность, дыхательную, сердечно-сосудистую, мочевыделительную, желудочно-

кишечную, нервную системы, а также кожные покровы, видимые слизистые оболочки и температуру тела. Поскольку за время эксперимента ни одна из крыс не погибла, LD₅₀ определить не удалось, поэтому гель с ОКТ имеет 5 класс опасности. В группе животных с дозировкой препарата 300 мг/кг, в начале эксперимента средняя масса животных составляла 180-190 г; в конце эксперимента – 210-220 г. В группе животных с дозировкой препарата 2000 мг/кг, в начале эксперимента средняя масса животных составляла 180-190 г; в конце эксперимента – 210-220 г. Результаты патологоанатомического вскрытия исследуемых и контрольных групп крыс патологических изменений не выявили. Основываясь на полученных данных можно прийти к выводу, что гель с ОКТ не является токсичным и не вызывает макроскопических изменений внутренних органов.

Исследование острой кожной токсичности геля с ОКТ показало безопасность для использования препарата на животных, гель кожной токсичностью не обладает. Повторный эксперимент это подтверждает. В ходе эксперимента воздействия на активность, мышечную, дыхательную, сердечно-сосудистую, мочевыделительную, желудочно-кишечную, нервную системы, а также кожные покровы, видимые слизистые оболочки и температуру тела не выявлено. Была проведена массометрия крыс, в исследуемой и контрольной группе, препарат при накожном нанесении не повлиял на рост и физиологический набор массы животными. В ходе эксперимента ни одно животное не погибло, поэтому крысы в конце исследования были подвергнуты гуманному умерщвлению, после чего произведено патологоанатомическое вскрытие. Патологоанатомических изменений не выявлено.

Исследование накожной субхронической токсичности показало, что в исследуемой и контрольной группах животные были активны, общее состояние в норме, кожа и шерстный покров в норме, в обеих группах шерсть отрастала равномерно у всех животных, видимые слизистые оболочки бледно-розовые, истечений из полостей не было, чихание и кашель отсутствовали. Фекалии оформленные, цвет коричневый, диурез без отклонений, моча соломенного цвета, ЧСС и ЧДД в норме, мышечный тонус в норме, конвульсии и шаткая походка

отсутствовали, иные признаки поражения периферической и центральной нервных систем отсутствовали. Оценка массы тела в динамике в исследовании субхронической накожной токсичности показывает, что гель с ОКТ не повлиял на рост и развитие крыс, а также физиологический массонабор. В конце исследования провели забор крови для проведения гематологического и биохимического анализа крови. Все значимые физиологические показатели крови крыс были в пределах референсных значений для данного вида животных, возрастной и половой группе. Результаты анализов крови выявили отсутствие развития патологий внутренних органов и систем организма на фоне применения геля с ОКТ в течение 28 дней. По прошествию эксперимента ни одна из крыс не погибла, вследствие чего было произведено гуманное умерщвление животных с последующим патологоанатомическим вскрытием – патологоанатомических изменений не выявлено. Исследование накожной субхронической токсичности, а именно определение таких критериев, как показатели систем организма, еженедельная массометрия крыс, показатели анализов крови, результаты патологоанатомического вскрытия показали, что разработанный гель с ОКТ не обладает субхронической токсичностью.

Исследование сенсibilизирующей активности включало 2 эксперимента: испытание кожной сенсibilизации и конъюнктивальную пробу. При определении кожной сенсibilизации наблюдения через 48 и 72 часа после контрольного нанесения препарата показали, что дерматологических изменений не наблюдается. Покраснения, местное повышение температуры кожи, зуд, утолщение кожной складки, шелушения кожи – отсутствовали. Системные изменения отсутствовали, поведение животных не изменялось на протяжении всего исследования. При определении конъюнктивальной пробы определяли покраснение в области слезного протока, роговицы и склеры через 15 минут после введения препарата под верхнее веко. Через 24 и 48 часов покраснение отсутствовало. Зуд отсутствовал в период каждого этапа наблюдения. Системных изменений не было в обеих группах в период проведения всего исследования. Однако гель с ОКТ вызывает покраснение в области слезного протока, роговицы и склеры через 15 минут после

введения препарата под верхнее веко, через 24 и 48 часов данные проявления отсутствуют. Новый гель с ОКТ не обладает сенсibiliзирующей активностью.

По результатам экспериментального исследования установлены преимущества применения лекарственного средства с ОКТ, в отношении препаратов сравнения. Полученные результаты предполагают возможность дальнейшего исследования препарата и его успешного применения в ветеринарной практике. При проведении работы, поставленная цель и задачи были достигнуты.

3.2 Выводы

При разработке нового ранозаживляющего средства для ветеринарной практики впервые был использован октенидина дигидрохлорид, который также содержал декспантенол, 1,2-пропиленгликоль, низкомолекулярную гиалуроновую кислоту, аристокс, воду для инъекций. При экспериментальном исследовании нового ранозаживляющего средства на основе октенидина дигидрохлорида, были сформированы следующие выводы:

1. На российском рынке ветеринарных препаратов представлено 7 лекарственных средств, в состав которых входит декспантенол, из которых один гель для наружного применения. Ветеринарных препаратов, содержащих октенидина дигидрохлорид, не зарегистрировано;
2. Разработан состав нового лекарственного средства на основе октенидина дигидрохлорида, декспантенола и вспомогательных компонентов для ветеринарного применения в форме геля. Лекарственное средство на основе октенидина дигидрохлорида без запаха, вязкий непрозрачный гель, рН = 5,0, степень мутности IV.
3. Лекарственное средство на основе октенидина дигидрохлорида безопасно для наружного применения, класс токсичности 5. Обладает ранозаживляющим и антисептическим действием. Гель активен в отношении Гр⁺, Гр⁻ микроорганизмов, а также патогенных грибков рода *Candida*. При использовании геля с октенидином дигидрохлоридом, зона подавления роста с диффузией в агар составляет у

Staphylococcus aureus 30,00±0,45 мм, *Pseudomonas aeruginosa* 21,70±0,76 мм, *Candida albicans* 15,30±0,32 мм, *Escherichia coli* 25,10±0,42 мм;

4. Лекарственное средство на основе октенидина дигидрохлорида оказывает более выраженное ранозаживляющее действие по сравнению с гелем промышленного производства с 5 % декспантенолом у лабораторных животных разницей 1 день;

5. Гель с октенидином дигидрохлоридом показал более интенсивное ранозаживление при применении у собак по сравнению с промышленным препаратом, содержащим 5 % декспантенол: ранозаживление происходит быстрее на 1 день. Гель с октенидином дигидрохлоридом показал более интенсивное ранозаживление при применении у коров по сравнению с промышленным препаратом, содержащим стрептоцид и ксероформ: ранозаживление происходит быстрее на 2 день.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

Новое лекарственное средство с октенидином дигидрохлоридом можно рекомендовать в промышленном производстве в качестве нового антисептического препарата с ранозаживляющей и противовоспалительной активностью.

Гель с октенидином дигидрохлоридом рекомендуется использовать в качестве антисептического ранозаживляющего средства для сельскохозяйственных и мелких домашних животных при лечении ран различного генеза в первую и вторую фазы раневого процесса по следующей схеме: наружно на область поражения 2 раза в день утром и вечером до полного заживления;

Результаты исследования по разработке препарата (фармацевтические, фармакологические и токсикологические методы) могут быть использованы в учебном процессе высших и средне специальных ветеринарных и фармацевтических учебных заведениях; полученные данные могут использоваться в научных и научно-популярных источниках.

РЕКОМЕНДАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Современный фармацевтический рынок лекарственных средств для ветеринарного применения требует создания и внедрения новых отечественных лекарственных препаратов. Полученные данные о высокой антисептической активности и ранозаживляющих свойствах нового ранозаживляющего геля с октенидином дигидрохлоридом, могут быть применены в ветеринарной практике в лечении ран различной этиологии, а также могут быть использованы в исследовании на других видах животных, с изучением антимикробной активности на большем количестве видов микроорганизмов.

Подтвержденная нами эффективность и безопасность, разработанного ранозаживляющего геля с октенидином дигидрохлоридом дает основания считать, что он может быть рекомендован для дальнейшей регистрации в качестве лекарственного средства для ветеринарного применения, с дальнейшим применением в клинической ветеринарной практике.

Применение ранозаживляющего геля с октенидином дигидрохлоридом будет обосновано в практических рекомендациях при проведении комплексных лечебных мероприятиях при фармакоррекции повреждений кожи у животных.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АСТ – аспаратаминотрансфераза
- АТФ – аденозинтрифосфат
- ВАК РФ – Высшая аттестационная комиссия Российской Федерации
- ВСО – видимые слизистые оболочки
- ГКС – глюкокортикостероиды
- ГРЛС – государственный реестр лекарственных средств
- КоА – кофермент А
- КОЕ – колониеобразующая единица
- ЛД – летальная доза
- МИК – минимальная ингибирующая концентрация
- МПК – минимальная подавляющая концентрация
- НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
- ОКТ – октенидина дигидрохлорид
- ОФС – общая фармакопейная статья
- ПВП – поливинилпирролидон
- ПЭГ – полиэтиленгликоль
- ПЭО – полиэтиленоксид
- ФГИС Ирена - Федеральная государственная информационная система Ирена
- ФС – фармакопейная статья
- ЧАС – четвертичные аммониевые соединения
- ЧДД – число дыхательных движений
- ЧСС – число сердечных сокращений
- ЩФ – щелочная фосфатаза
- MRSA – метициллинрезистентный золотистый стафилококк
- NaCl – натрия хлорид

4. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Актуальность разработки комбинированного ранозаживляющего препарата для ветеринарного применения и его перспективный компонентный состав / А. А. Парфенюк, А. М. Сампиев, М. П. Семененко, К. А. Семененко // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2023. – № 2(23). – С. 76-90.
2. Алвердиев, Г. Р. Терапевтическая эффективность раносана при раневых инфекциях вызванных факторными инфекциями / Г. Р. Алвердиев, В. В. Сардарлы, Р. А. Сулейманова // Знания молодых для развития ветеринарной медицины и АПК страны : материалы XII международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых, посвященной 215-летию СПбГУВМ, Санкт-Петербург, 23–24 ноября 2023 года. – Санкт-Петербург: Перевощикова Юлия Владимировна, 2023. – С. 12-13.
3. Андреева, Н. Л. Дополнительные источники для разработки комбинированных препаратов / Н. Л. Андреева, В. Д. Соколов, В. В. Евелева // Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии : Материалы IV-го Международного конгресса ветеринарных фармакологов и токсикологов, Санкт-Петербург, 17–19 октября 2016 года / Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины, 2016. – С. 10-12.
4. Антимикробные свойства препарата мигстим и его токсичность / Ю. В. Пашкина, А. М. Стрельцов, А. В. Пашкин, Е. А. Пивоваренко // Ветеринарная патология. – 2006. – № 1(16). – С. 132-135.
5. Ануфриева, Т. В. Применение полимерных материалов, содержащих диоксидин для профилактики нагноения инфицированных операционных ран (экспериментальное исследование) : специальность 14.00.27 : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ануфриева Татьяна Валерьевна. – Москва, 1993. – 24 с.

6. Барышев, В. А. Применение геля на основе хлоргексидина при лечении ран у собак / В. А. Барышев, Н. Л. Андреева, В. М. Матвеев // Международный вестник ветеринарии. – 2018. – № 3. – С. 72-76.
7. Барышев, В. А. Фармакологические свойства нового лекарственного геля с хлоргексидином / В. А. Барышев, В. М. Матвеев, О. С. Попова // Международный вестник ветеринарии. – 2018. – № 2. – С. 18-22.
8. Батраков, А. Я. Антисептики и дезинфектанты нового поколения для профилактики и лечения болезней у животных / А. Я. Батраков, В. Н. Виденин // Международный вестник ветеринарии. – 2023. – № 1. – С. 154-159
9. Богданова, М. А. Патологическая физиология : учебное пособие / М. А. Богданова, С. Н. Хохлова, В. В. Ахметова. — Ульяновск : УлГАУ имени П. А. Столыпина, 2020. — 124 с.
10. Васильев, В. К. Общая хирургия : учебное пособие / В. К. Васильев, А. П. Попов, А. Д. Цыбикжапов. — Санкт-Петербург : Лань, 2022. — 272 с.
11. Васильева, С. А. Фармакотоксикологические свойства антисептического средства ветеринарного назначения "Смейк-ХУВС" : диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Васильева Светлана Алексеевна, 2023. – 158 с.
12. Воробьева, Е. Д. Разработка методики определения антибиотикорезистентности *Klebsiella pneumoniae*, обусловленной генами SHV, молекулярно-генетическим методом / Е. Д. Воробьева, С. А. Макавчик // Материалы 77-й международной научной конференции молодых ученых и студентов СПбГУВМ, посвященной 80-летию прорыва блокады Ленинграда, Санкт-Петербург, 03–10 апреля 2023 года. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, 2023. – С. 292-293.
13. Гаврилова, Н. А. Морфология кожи коров, больных хориоптозом, при лечении гелем, содержащим нафталанскую обессмоленную нефть / Н. А. Гаврилова, А. А. Кудряшов, В. И. Балабанова // Международный вестник ветеринарии. – 2016. – № 4. – С. 28-34.

14. Гален: [Электронный ресурс]. URL: <https://galen.vetrif.ru/>. (Дата обращения: 01.11.2024)

15. Галимзянов, Ф. В. Местное лечение инфицированных ран, гнойно-некротических процессов в брюшной полости и забрюшинном пространстве антимикробным препаратом - диоксидин / Ф. В. Галимзянов, М. И. Прудков // Международный журнал экспериментального образования. – 2013. – № 5. – С. 27-28.

16. Гены антибиотикорезистентности у возбудителей болезней открытых полостей / С. В. Шабунин, Г. А. Востроилова, Д. И. Шабанов [и др.] // Вестник Российской академии наук. – 2024. – Т. 94, № 1. – С. 25-31.

17. Государственный реестр лекарственных средств: [Электронный ресурс]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/>. (Дата обращения: 01.11.2024)

18. Грязева, Н. В. Декспантенол в лечении атопического дерматита у детей и взрослых / Н. В. Грязева, Л. С. Круглова // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2018. – Т. 2, № 4. – С. 48-52.

19. Дельцов, А. А. Анализ рынка ветеринарных лекарственных средств, зарегистрированных на территории Российской Федерации в 2024 году / А. А. Дельцов, К. О. Белова, В. М. Фокина // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2025. – Т. 2, № 4. – С. 18-32.

20. Дельцов, А. А. Анализ фармацевтического рынка антисептических лекарственных средств для ветеринарного применения / А. А. Дельцов, С. В. Акулова, К. О. Белова // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2022. – № 4. – С. 59-67.

21. Дельцов, А. А. Исследование антимикотических свойств шампуня и гель-мыла с хлоргексидином для собак и кошек / А. А. Дельцов, В. М. Бачинская, Н. К. Белова // АПК России. – 2024. – Т. 31, № 2. – С. 253-257.

22. Дельцов, А. А. Ретроспективный анализ отечественного рынка ветеринарных препаратов / А. А. Дельцов, И. В. Косова // Фармация. – 2019. – Т. 68, № 8. – С. 40-43.

23. Детушева, Е. В. Антимикробная активность диоксидина и диоксидин-содержащего препарата "носолин-ультра, капли назальные" / Е. В. Детушева, Н. К. Фурсова, С. А. Коровкин // Клиническая лабораторная диагностика. – 2020. – Т. 65, № 4. – С. 244-250.

24. Диоксидин и препараты на его основе в ветеринарии / В. Д. Соколов, Н. Л. Андреева, В. Д. Войтенко, В. Е. Абрамов // Ветеринария. – 2010. – № 11. – С. 44-47.

25. Диоксидин: антимикробная активность и перспективы клинического применения на современном этапе / Д. А. Попов, Н. М. Анучина, А. А. Терентьев [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2013. – Т. 58, № 3-4. – С. 37-42.

26. Доба, С. Х. Разработка геля, содержащего таурин и декспантенол на основе хитозана и изучение его противоязвенной активности / С. Х. Доба // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины-2020 : сборник тезисов LXXXI научно-практической конференции с международным участием, Санкт-Петербург, 16–28 ноября 2020 года / Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. – Санкт-Петербург: Без издательства, 2020. – С. 322-323.

27. Ермолаев, В. Л. Общая хирургия. Оперативная хирургия. Анестезиология. Урология : учебное пособие / В. Л. Ермолаев, Е. П. Шурыгина, А. В. Столин. — Екатеринбург : Уральский ГМУ, 2021. — 507 с.

28. Земляной, А.Б. Применение антисептиков в лечении ран с высоким риском инфицирования / А.Б. Земляной, А.Г. Афиногенова, С.А. Матвеев // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. - 2020. - №2. – С. 129-137.

29. Зенков, К. Ф. Изучение ранозаживляющих свойств модифицированного аморфного диоксида кремния на раневых поверхностных поражениях кожи кроликов / К. Ф. Зенков // Теория и практика ветеринарной фармации, экологии и токсикологии в АПК : материалы международной научно-практической конференции, посвященной 100-летию кафедры

30. Зубарев, П. Н. Общая хирургия : учебник / П. Н. Зубарев, А. В. Епифанов, С. Я. Ивануса. — 4-е изд., доп. и испр. — Санкт-Петербург : СпецЛит, 2019. — 607 с.

31. Зырянов, С.К. Клинико-фармакологический анализ применения антисептических препаратов в практической медицине / С.К. Зырянов // Фармакология & Фармакотерапия.- 2022.-№1.- С. 10-23.

32. Иванов, Ф. В. и др. Бактерицидная эффективность антисептиков в хирургической практике в отношении актуальных возбудителей нозокомиальных инфекций //Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2023. – Т. 17. – №. 3. – С. 7-11.

33. Иванова, К. Компоненты ранозаживляющих лекарственных препаратов (обзор) / К. Иванова, А. М. Лунегов // SPbVetScience : сборник научных трудов. Том Выпуск 5. – Санкт-Петербург : Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, 2023. – С. 16-22.

34. Иванова, К. О. Анализ фармацевтических субстанций комбинированных ранозаживляющих антисептических препаратов для ветеринарного применения / К. О. Иванова // Ветеринарная медицина и практика : сборник научных статей. – Санкт-Петербург : Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, 2024. – С. 23-27.

35. Иванова, К. Определение сенсibiliзирующей активности геля с октенидином дигидрохлоридом / К. Иванова, А. М. Лунегов // Международный вестник ветеринарии. – 2025. – № 2. – С. 148-153.

36. Иванова, К. Определение субхронической накожной токсичности нового ветеринарного препарата на основе октенидина дигидрохлорида / К. Иванова, А. М. Лунегов // Нормативно-правовое регулирование в ветеринарии. – 2025. – № 2. – С. 96-99.

37. Иванова, К. Перспектива применения куркумина в качестве ранозаживляющего компонента ветеринарного препарата / К. Иванова, К. Ф. Зенков // SPbVetScience : сборник научных трудов. – Санкт-Петербург : Санкт-

Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, 2024. – С. 16-19.

38. Иванова, К. Перспективы применения октенидина дигидрохлорида в ветеринарной практике / К. Иванова // Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии : материалы VI Международного конгресса, Санкт-Петербург, 15–17 мая 2024 года. – Санкт-Петербург: Издательство ЛЕМА, 2024. – С. 45-47.

39. Изучение антимикробной активности мазей, содержащих диоксидин, на стандартных штаммах основных возбудителей раневой инфекции / Е. А. Штанюк, В. В. Минухин, Н. А. Ляпунов, А. А. Лысокобылка // Universum: медицина и фармакология. – 2014. – № 5(6). – С. 3.

40. Изучение ранозаживляющей активности новой многокомпонентной мази / Е. А. Грабарская, Н. В. Данилевская, А. А. Дельцов, А. А. Правда // Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние и дикие животные. – 2015. – № 3. – С. 48-50.

41. Исследование антибактериальных свойств шампуня с хлоргексидином для собак и кошек / А. А. Дельцов, В. М. Бачинская, Н. К. Белова, А. А. Попова // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2024. – № 1. – С. 13-20.

42. Исследование бактерицидного действия антисептика на основе наночастиц металлов / А. А. Дельцов, С. В. Акулова, В. М. Бачинская, О. Р. Родькина // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2023. – № 2. – С. 19-23.

43. Казарян, Н.С. Роль и способ применения протеолитических ферментов в процессе лечения гнойных ран / Н.С. Казарян, К.К. Козлов, А.Ю. Быков // Омский научный вестник.- 2013.- №2(124).- С. 20-21.

44. Карапатьян А. Р. и др. Влияние водородного показателя на антимикробную активность хлоргексидина // Молодежный инновационный вестник. – 2016. – Т. 5. – №. 1. – С. 34-36.

45. Карташова, К. Д. Эффективность лечения дерматита аллергической этиологии у кошек / К. Д. Карташова // Идеи молодых ученых - агропромышленному комплексу: развитие зоотехнии и технологий переработки

сельскохозяйственной продукции : Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых Института ветеринарной медицины, Троицк, 08–12 апреля 2024 года. – Челябинск: Южно-Уральский государственный аграрный университет, 2024. – С. 111-115.

46. Кешишян, Е. С. Опыт использования декспантенола для профилактики и лечения повреждений кожи у детей раннего возраста / Е. С. Кешишян, Е. С. Сахарова // Медицинский совет. – 2017. – № 19. – С. 30-32.

47. Кириченко, И. М. Антисептический препарат Мирамистин® для профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний / И. М. Кириченко // Медицинский алфавит. – 2012. – Т. 4, № 24. – С. 60-62.

48. Клиническая фармакология : учебно-методическое пособие / Г. М. Биккинина, О. Е. Зайцева, Р. Т. Рахманова [и др.]. — Уфа : БГМУ, 2019. — 120 с.

49. Котлуков, В.К. Современные дерматологические и косметические средства для ухода за кожными покровами детей / В.К. Котлуков, Л.Г. Кузьменко, Н.В. Антипова // Медицинский совет. – 2013.- №1.- С. 8-12.

50. Курбанов, С. А. Сравнительная оценка репаративного эффекта глазных лекарственных пленок с метилурацилом после хирургического лечения глаукомы (экспериментальное исследование) / С. А. Курбанов, А. Ф. Габдрахманова, Ч. С. Курбанова // Научные исследования в Кыргызской Республике. – 2023. – № 4. – С. 24-29.

51. Легонькова, О. А. Современные раневые покрытия: их свойства и особенности / О. А. Легонькова, А. А. Алексеев // Вестник Росздравнадзора. – 2015. – № 6. – С. 66-68.

52. Лечение ран в зависимости от фазы раневого процесса / Е.В. Муромцева, К.И. Сергацкий, В.И. Никольский [и др.] // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки.- 2022.- № 3.- С. 93–109.

53. Лечение хронической травмы слизистой оболочки полости рта с применением разнозаживляющего геля на основе полигексанида / К. Г. Караков,

А. Э. Хачатурян, О. А. Соловьева [и др.] // Актуальные вопросы клинической стоматологии, Ставрополь, 25–26 апреля 2019 года. – Ставрополь: Ставрополь, 2019. – С. 16-20.

54. Лунегов, А. М. Антибиотикорезистентность бактерий, выделенных из различных полостей и слизистых оболочек организма животных / А. М. Лунегов, И. В. Лунегова, В. А. Барышев // Нормативно-правовое регулирование в ветеринарии. – 2024. – № 4. – С. 102-104.

55. Лунегов, А. М. Доминирующие фармацевтические субстанции противопаразитарных лекарственных средств, используемые в ветеринарии / А. М. Лунегов // Современные проблемы общей и частной паразитологии : материалы IV Международного паразитологического симпозиума, Санкт-Петербург, 07–09 декабря 2022 года. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, 2022. – С. 142-144.

56. Лунегов, А. М. Комбинированные антисептические средства / А. М. Лунегов // Новые ветеринарные препараты и кормовые добавки : Экспресс-информация №21. Дополнение к материалам Всероссийского съезда ветеринарных фармакологов и токсикологов "Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии". – Санкт-Петербург : Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины, 2010. – С. 16-18.

57. Лунегов, А. М. Лечение гнойных ран / А. М. Лунегов, В. Д. Соколов, В. Д. Войтенко // Иппология и ветеринария. – 2016. – № 2(20). – С. 96-98.

58. Лунегов, А. М. Лечение застарелых гнойных ран / А. М. Лунегов, В. А. Барышев // Теория и практика ветеринарной фармации, экологии и токсикологии в АПК : материалы международной научно-практической конференции, посвященной 100-летию кафедры фармакологии и токсикологии СПбГУВМ, Санкт-Петербург, 19–21 мая 2021 года. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, 2021. – С. 147-148.

59. Лунегов, А.М. Исследование острой токсичности нового лекарственного средства для ветеринарного применения / А.М. Лунегов, К.О. Иванова // Инновационные решения актуальных вопросов биологической, токсикологической и радиационной безопасности для АПК: материалы международной научно-практической конференции, посвященной памяти профессора Х.Х. Абдуллина (28-29 ноября 2024 года, Казань). – Казань, 2024.С. 403-406.

60. Майер, Ю. С. Декспантенол и его свойства / Ю. С. Майер, И. В. Рашевская // Современные технологии в машиностроении : сборник статей XXV Международной научно-технической конференции, Пенза, 20–21 декабря 2021 года. – Пенза: Автономная некоммерческая научно-методическая организация «Приволжский Дом знаний», 2021. – С. 155-159.

61. Макавчик, С. А. Выявление генов бета-лактамаз в изолятах *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в рамках ветеринарного мониторинга антибиотикорезистентности / С. А. Макавчик, А. Л. Кротова, Д. В. Бочарова // Молекулярная диагностика и биобезопасность - 2023 : сборник тезисов Конгресса с международным участием, Москва, 27–28 апреля 2023 года. – Москва: Федеральное бюджетное учреждение науки "Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии" Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. – С. 107-108.

62. Маслова, Е. Н. Новый препарат для терапии дерматитов у мелких непродуктивных животных / Е. Н. Маслова, К. С. Борисова // Вестник Государственного аграрного университета Северного Зауралья. – 2015. – № 4(31). – С. 53-56.

63. Матвеев, В. М. Исследование антибиотических средств в отношении раневой микрофлоры / В. М. Матвеев, А. М. Лунегов, В. А. Барышев // Актуальные проблемы ветеринарной медицины : сборник научных трудов № 150. – Санкт-Петербург : Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины, 2019. – С. 26-29.

64. Матвеев, В. М. Сравнительный анализ применения ранозаживляющего 4% геля с хлоргексидином и мази левомеколь / В. М. Матвеев, А. М. Лунегов, В. А. Барышев // Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии : Материалы V-го Международного конгресса ветеринарных фармакологов и токсикологов, Санкт-Петербург, 22–24 мая 2019 года. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины, 2019. – С. 122-125.

65. Матвеев, В.М. Разработка нового антисептического средства на гелевой основе : дис.канд.вет. наук : 06.02.03 / В.М. Матвеев ; Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины. – Санкт-Петербург, 2020. – 145 с.

66. Местное лечение инфицированных ран в зависимости от фазы раневого процесса / Д.В. Королев, Н.Г. Плеханов, В.Б. Шуматов // Медико-фармацевтический журнал "Пульс".- 2023.- №25(7). - С. 69–75.

67. Мониторинг антибиотикорезистентности с использованием платформы AMRcloud. Практическое руководство / Под ред. член-корр. РАН Р.С. Козлова; отв. ред. А.Г. Виноградова, А.Ю. Кузьменков, И.В. Трушин – Смоленск: СГМУ, 2021. – 160 с.

68. Москвина, А. Л. Современные раневые покрытия ветеринарного применения (обзор) / А. Л. Москвина // Вестник Марийского государственного университета. Серия: Сельскохозяйственные науки. Экономические науки. – 2023. – Т. 9, № 2(34). – С. 155-161.

69. Николаев, Д. И. Анализ используемых антибактериальных мазей / Д. И. Николаев, В. О. Махновский, В. А. Барышев // SPbVetScience : сборник научных трудов. Том Выпуск 1. – Санкт-Петербург : Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, 2022. – С. 55-60.

70. О связи между структурой лекарств и их действием на организм животных при изучении фармакологии / В. Д. Соколов, А. А. Булатов, А. В. Бледнова, С. Ю. Панькова // Актуальные проблемы обучения и воспитания студентов : материалы международной научно-практической конференции,

Курск, 14–15 апреля 2004 года. – Курск: Курская государственная сельскохозяйственная академия им. профессора И.И. Иванова, 2004. – С. 173-175.

71. Общая хирургия : учебное пособие / В. М. Тимербулатов, Р. М. Гарипов, В. М. Сибаяев [и др.]. — Уфа : БГМУ, 2020. — 202 с.

72. Общая хирургия : учебное пособие / П. В. Гарелик, О. И. Дубровщик, Г. Г. Мармыш [и др.]. — Гродно : ГрГМУ, 2022. — 551 с.

73. Оперативная хирургия у животных : учебник для вузов / Б. С. Семенов, В. Н. Виденин, А. Ю. Нечаев [и др.] . – Санкт-Петербург : Издательство "Лань", 2023. – 704 с.

74. Определение субхронической токсичности нового антисептика для ветеринарной стоматологии при многократном накожном нанесении / А. М. Лунегов, В. В. Колесова, И. В. Лунегова [и др.] // Иппология и ветеринария. – 2023. – № 2(48). – С. 160-166.

75. Опыт применения полигексанида для местного лечения инфицированных ожоговых ран / А. А. Алексеев, А. Э. Бобровников, М. Г. Крутиков [и др.] // Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2006. – № 1. – С. 55-58.

76. Оценка способности передачи антибиотикорезистентности клетками *Escherichia coli* из кишечника поросят с помощью плазмид / М. Ю. Сыромятников, С. В. Шабунин, Е. Ю. Нестерова [и др.] // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. – 2024. – № 2(62). – С. 11-14.

77. Оценка фенотипической и генотипической резистентности бактерий родов *Staphylococcus* и *Streptococcus*, изолированных из маточно - вагинальных выделений коров, больных эндометритом / М. Ю. Сыромятников, С. В. Шабунин, Е. Ю. Нестерова [и др.] // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2024. – № 3(28). – С. 89-99.

78. Патент № 2442567 С2 Российская Федерация, МПК А61К 9/08, А61К 31/444, А61К 47/10. Обладающая антимикробной активностью композиция, содержащая биспиридинийалкан (октенидина дигидрохлорид) : №

2009120519/15 : заявл. 23.10.2007 : опубл. 20.02.2012 / З. Берендс, Б. Баур, Т. Шпуида [и др.] ; заявитель ЭР ЛИКИД САНТЕ (ЭНТЕРНАСЬОНАЛЬ)

79. Патент № 2456978 С1 Российская Федерация, МПК А61К 9/06, А61К 31/04, А61К 31/05. Мазь с фурацилином, лидокаином и дибунолом для комплексного лечения абсцессов и флегмон челюстно-лицевой области : № 2011131618/15 : заявл. 27.07.2011 : опубл. 27.07.2012 / Ю. В. Шикова, В. А. Лиходед, А. Г. Хасанов [и др.].

80. Патент № 2472499 С2 Российская Федерация, МПК А61К 31/197, А61К 45/06, А61Р 37/08. Лекарственное средство, включающее комбинацию активных веществ, содержащую пантотеновую кислоту или ее производные, для лечения аллергических симптомов : № 2009148577/15 : заявл. 07.06.2008 : опубл. 20.01.2013 / М. Петерсен-Браун, С. Рабини, С. Глезер, К. Клуте ; заявитель Байер Конзюмер Кер АГ.

81. Патент № 2670613 С1 Российская Федерация, МПК А61К 33/00, В82У 99/00, А61К 31/194. Способ лечения кожных заболеваний, ожогов, поверхностных и глубоких ран : № 2017136378 : заявл. 16.10.2017 : опубл. 24.10.2018 / П. В. Мазин, И. Н. Токарев, Н. К. Мазина ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Кировский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России).

82. Патент № 2694372 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/722, А61К 31/167, А61К 31/498. Гемостатическое средство на основе сукцината хитозана и экстракта календулы : № 2019112420 : заявл. 24.04.2019 : опубл. 12.07.2019 / Д. А. Арешидзе, Л. А. Макарецва, Е. А. Певцова [и др.] ; заявитель Государственное образовательное учреждение высшего образования Московской области Московский государственный областной университет (МГОУ).

83. Патент № 2709102 С2 Российская Федерация, МПК А61К 31/718, А61К 31/732, А61К 31/726. Состав и технология получения присыпки

ранозаживляющего действия : № 2017122084 : заявл. 22.06.2017 : опубл. 16.12.2019 / Д. В. Компанцев.

84. Патент № 2759575 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/722, А61К 31/164, А61К 9/10. Способ профилактики язвообразования на слизистой оболочке желудка : № 2021104487 : заявл. 24.02.2021 : опубл. 15.11.2021 / А. В. Бузлама, С. Х. Доба, С. Р. Дагир, А. Ю. Кузнецов ; заявитель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Воронежский государственный университет".

85. Патент № 2824631 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/165, А61К 31/4166, А61К 35/644. препарат антисептический для санации ротовой полости у кошек : № 2023135835 : заявл. 28.12.2023 : опубл. 12.08.2024 / В. В. Колесова, А. М. Лунегов, В. А. Барышев [и др.] ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины".

86. Патологическая физиология / Ю. Г. Васильев, Е. И. Трошин, Д. С. Берестов, Р. О. Васильев. — 2-е изд., стер. — Санкт-Петербург : Лань, 2024. — 528 с.

87. Пашкина, Ю. В. Мигстим - новый отечественный антисептик / Ю. В. Пашкина, А. М. Стрельцов, Е. А. Пивоваренко // Ветеринарная патология. — 2006. — № 1(16). — С. 128.

88. Повзун, С. А. Общая патологическая анатомия : учебное пособие / С. А. Повзун. — Санкт-Петербург : СпецЛит, 2015. — 319 с.

89. Позднякова, Т. А. Основные направления совершенствования технологии изготовления и контроля качества мазей / Т. А. Позднякова // Евразийский союз ученых. — 2016. — № 3-4(24). — С. 153-155.

90. Попова, А. А. Изучение антибактериальных свойств гель-мыла с хлоргексидином для собак и кошек / А. А. Попова, В. М. Бачинская, А. А. Дельцов // Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии: сборник научных трудов. — 2024. — Т. 122. — С. 138-142.

91. Применение мирамистина и метронидазола в лечении экспериментальных гнойных ран / С. И. Тиганов, А. Ю. Григорьян, Ю. Ю. Блинков [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – № 1(109). – С. 43-48.

92. Разработка комбинированных раневых покрытий с иммобилизированными антисептиками / С. Е. Гуменюк, Д. И. Ушмаров, О. Ю. Шокель, Д. Р. Исянова // Передовые исследования Кубани : Сборник материалов Ежегодной отчетной конференции грантодержателей Кубанского научного фонда, Сочи, 29–31 мая 2024 года. – Краснодар: Кубанский научный фонд, 2024. – С. 133-137.

93. Разработка способов анализа мази, содержащей анестезин, метилурацил, фурацилин / Э. В. Романова, Т. С. Самоукова, Э. П. Санаева [и др.] // Огарёв-Online. – 2020. – № 1(138). – С. 7.

94. Результаты клинического изучения лекарственных средств "Гидрогелевые пластины мирамистина" и "Гидрагелевые пластины гентамицина" / Ю. Г. Чернецкая, С. В. Шляхтин, О. В. Курсаков [и др.] // Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы : материалы V Международной конференции, Минск, 06–07 апреля 2007 года. – Минск: Белорусский государственный университет, 2007. – С. 336-339.

95. Родин, А. В. Выбор местного антисептика для лечения и профилактики раневой инфекции / А. В. Родин // Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. - 2019. - №3-4. С. 47-57

96. Саввинова, М. С. Лечение гнойных ран в области конечности крупного рогатого скота в условиях Севера / М. С. Саввинова, А. А. Александрова, Ф. А. Яковлева // Материалы научно-практической конференции, посвященной дню Российской науки, Якутск, 09–10 февраля 2019 года. – Якутск: Издательство ЯРО РГО «Академия», 2019. – С. 60-63.

97. Семенов, Б. С. Проблема антибиотикорезистентности в ветеринарной хирургии : Учебное пособие / Б. С. Семенов, А. В. Назарова, Т. Ш. Кузнецова. – Санкт-Петербург : ООО "Издательство ВВМ", 2023. – 85 с.

98. Соколов, В. Д. Необходимость разработки комбинированных ветеринарных препаратов / В. Д. Соколов, Н. Л. Андреева, Л. М. Власова // Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии : Материалы IV-го Международного конгресса ветеринарных фармакологов и токсикологов, Санкт-Петербург, 17–19 октября 2016 года / Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины, 2016. – С. 176-177.

99. Сравнение скорости подавления роста *E.coli*, *staphylococcus aureus* и *pseudomonas aeruginosa* современными антисептиками с целью их применения для инфицированных ран / F. D. Carolin, A. B. Горовцов, S. Nadine, K. Ewa // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 10-2. – С. 321-327.

100. Сравнительная фармакокоррекция заболеваний ротовой полости у кошек / В. В. Колесова, А. М. Лунегов, И. В. Лунегова [и др.] // Нормативно-правовое регулирование в ветеринарии. – 2022. – № 4. – С. 112-113.

101. Тарбеева, А. С. Анализ частоты травматизма у мелких домашних животных города Иркутска / А. С. Тарбеева, Д. В. Дашко // Роль аграрной науки в устойчивом развитии сельских территорий : Сборник VII Всероссийской (национальной) научной конференции с международным участием, Новосибирск, 20 декабря 2022 года. – Новосибирск: ИЦ НГАУ «Золотой колос», 2022. – С. 481-483.

102. Толкачев, В. А. Планиметрическая динамика заживления кусаных ран ушных раковин у поросят на откорме при комплексном лечении с аппликациями антисептических спреев / В. А. Толкачев, С. М. Коломийцев, Е. А. Эверстова // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. – 2024. – № 7. – С. 95-101.

103. Толкачев, В. А. Случайная раневая травматизация различных областей тела собак / В. А. Толкачев, Е. А. Карасева // Глобальные научные тенденции: интеграция и инновации : Сборник статей Международной научно-практической конференции. В 2-х частях, Симферополь, 22 октября 2024 года. – Симферополь: ООО "Издательство Типография "Ариал", 2025. – С. 695-699.

104. Толкачев, В. А. Эффективность лечения случайных ран у собак мазью с протеолитическими ферментами / В. А. Толкачев, Е. А. Карасева // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. – 2025. – № 3. – С. 119-126.

105. Толстых, М. П. Проблема комплексного лечения гнойных ран различного генеза и трофических язв (экспериментально-клиническое исследование) : специальность 14.00.27 : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Толстых Михаил Петрович. – Москва, 2002. – 42 с.

106. Травматизм мелких домашних животных в городе Кострома / А. А. Стекольников, Е. А. Искалиев, В. В. Решетняк, В. В. Бурдейный // Материалы национальной научной конференции профессорско-преподавательского состава, научных сотрудников и аспирантов СПбГАВМ, Санкт-Петербург, 28–31 января 2020 года. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины, 2020. – С. 104-106.

107. Травматизм сельскохозяйственных животных, профилактика, лечения : (учеб. пособие) / М-во сельского хоз-ва Российской Федерации, Курская гос. с.-х. акад., Вологодская гос. молочнохоз. акад., Московская акад. ветеринарной медицины и биотехнологии ; [Елисеев А.Н. и др.] ; под ред. А. Н. Елисеева. – Курск, 2006. – 456 с.

108. Фармакология : Учебник / В. Д. Соколов, Н. Л. Андреева, Г. А. Ноздрин [и др.]. – 4-е издание, исправленное и дополненное. – Санкт-Петербург : Издательство "Лань", 2022. – 576 с.

109. Фармацевтическая разработка спрея для лечения заболеваний полости рта на основе "ОГМГ-ГХ" / С. В. Беляков, Д. О. Шаталов, Д. А. Ахмедова, А. М. Твердохлебова // Перспективы внедрения инновационных технологий в медицине и фармации : Сборник материалов VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Орехово-Зуево, 29 ноября 2019 года. – Орехово-Зуево: Государственный гуманитарно-технологический университет, 2019. – С. 50-52.

110. Фролов, Н. А. Синтез и антибактериальная активность биспиридиниевых солей на основе бифенила и дифенилового эфира : дис.канд.хим.наук : 02.00.03 / Н. А. Фролов ; Федеральное государственное бюджетное учреждение науки институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН). – Москва, 2021. – 188 с.

111. Хаджиева, З. Д. Выбор оптимального состава композиции спрея на основе густого экстракта хлорофиллипта / З. Д. Хаджиева, И. Н. Зилфикаров, И. С. Крахмалев // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2010. – № 22-2(93). – С. 133-136.

112. Чубченко, С. В. Эффективность применения антисептика бигуанида полигексанида в ведении хирургических больных / С. В. Чубченко, И. И. Яковлева, Б. Р. Гельфанд // Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2006. – № 1. – С. 52-54.

113. Шакалов, К. И. Профилактика травматизма сельскохозяйственных животных в промышленных комплексах / К. И. Шакалов ; Шакалов Карп Иович. – Ленинград : Колос, Ленинградское отделение, 1981. – 184 с.

114. Шаронова, М. С. Травматизм поросят в условиях производства (обзор литературы) / М. С. Шаронова, С. В. Чернигова // Актуальные проблемы ветеринарной науки и практики : Сборник материалов Всероссийской (национальной) научно-практической конференции, Омск, 22–26 марта 2021 года. – Омск: Омский государственный аграрный университет имени П.А. Столыпина, 2021. – С. 221-224.

115. Шестакова, П. В. Травматизм животных в условиях свиноводческого комплекса / П. В. Шестакова, Е. С. Дочилова // Современные тенденции развития ветеринарной науки и практики : Материалы Национальной (Всероссийской) научно-практической конференции, Омск, 26 октября 2021 года. – Омск: Омский государственный аграрный университет имени П.А. Столыпина, 2021. – С. 304-308.

116. A new topical panthenol-containing emollient: results from two randomized controlled studies assessing its skin moisturization and barrier restoration potential,

and the effect on skin microflora / H. Stettler, P. Kurka, N. Lunau [et al.] // *J Dermatolog Treat.* – 2017. – Vol. 28. – P.173–180.

117. A versatile synthesis of highly bactericidal Myramistin® stabilized silver nanoparticles / G. K. Vertelov, Y.A. Krutyakov, O. V. Efremenkova [et al.] // *Nanotechnol.* – 2008. – Vol. 19, № 35. – P. 1-8.

118. Abiko, Y. Enzymatic conversion of pantothenylalcohol to pantothenic acid / Y. Abiko, M. Tomikawa, M. Shimizu // *J Vitaminol (Kyoto).* – 1969. – Vol. 15. – P.59–69.

119. An Investigation into Rigidity–Activity Relationships in BisQAC Amphiphilic Antiseptics / R. C. Kontos, S. A. Schallenhammer, B. S. Bentley // *ChemMedChem.* – 2019. – Vol. 14, № 1. – P. 83- 87.

120. Andreica, B. I. Quaternary ammonium salts of chitosan. A critical overview on the synthesis and properties generated by quaternization/ B. I. Andreica, X. Cheng, L. Marin // *Eur. Polym. J.* – 2020. – Vol. 139. – P. 1-18.

121. Antibacterial activity profile of miramistin in in vitro and in vivo models/ M. N. Agafonova, R. R. Kazakova, A. P. Lubina [et al.] // *Microbial Pathogenesis.* – 2020. – Vol. 142. – P.1-7.

122. Antiseptics for treating infected wounds: Efficacy on biofilms and effect of pH / S. L. Percival, S. Finnegan, G. Donelli [et al.]// *Crit. Rev. Microbiol.* – 2016. – Vol. 42, № 2. – P. 293-309.

123. Badawy, M. E. I. Structure and antimicrobial activity relationship of quaternary N-alkyl chitosan derivatives against some plant pathogens // *J. Appl. Polym. Sci.* – 2010. – Vol. 117, № 2. – P. 960-969.

124. Bispyridinamines: a new class of topical antimicrobial agents as inhibitors of dental plaque / D. M. Bailey, C. G. DeGrazia, S. J. Hoff [et al.]// *J. Med. Chem.* – 1984. – Vol. 27, № 11. – P. 1457-1464.

125. Chen, Q. Risk factor for antibiotic resistance development in healthcare settings in China: a systematic review / Q. Chen, D. Li, C. Beiersmann // *Epidemiol Infect.* – 2021. – Vol. 149.

126. Cherian, B. Comparison of the Antimicrobial Efficacy of Octenidine Dihydrochloride and Chlorhexidine with and Without Passive Ultrasonic Irrigation - An Invitro Study / B. Cherian, P.M. Gehlot, M. K. Manjunath // *J. clin. diagnost. res.* – 2016. – Vol. 10, № 6. – C. 71-77.

127. Efficiency of octenidine dihydrochloride alcohol combination compared to ethanol based skin antiseptics for preoperative skin preparation in dogs / F. Eigner, S. Keller, S. Schmitt [et al.] // *PloS one.* – 2023 . – Vol.18. – P. 1-17.

128. Evaluation of the antimicrobial activities of chlorhexidine gluconate, sodium hypochlorite and octenidine hydrochloride in vitro / R. E. Tirali, H. Bodur, B. Sipahi [et al.] // *Aust Endod J.* – 2013. – P. 15–18.

129. Farrington, M. Chemotherapy of infections / M. Farrington // *Clinical Pharmacology.* Elsevier. – 2012. – P.162-172.

130. Further Investigations into Rigidity-Activity Relationships in BisQAC Amphiphilic Antiseptics / A. J. Leitgeb, J. A. Feliciano, H. A. Sanchez // *ChemMedChem.* – 2020. – Vol. 15, № 8. – P. 667-670.

131. Guidelines for the diagnosis and antimicrobial therapy of canine superficial bacterial folliculitis (Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases) /A. Hillier, D. H. Lloyd, J. S. Weese [et al.] // *Veterinary Dermatology*, 2014, Vol. 25, P. 163-243.

132. Guneser, M. B. Antibacterial effect of chlorhexidine-cetrimide combination, *Salvia officinalis* plant extract and octenidine in comparison with conventional endodontic irrigants / M. B. Guneser, M. B. Akbulut, A. U. Eldeniz // *Dent Mater J.* – 2016. - №35(5). – P. 736-741.

133. Hariharan, H. Antimicrobial drug resistance as determined by the E-test in *Campylobacter jejuni*, *C. coli*, and *C. lari* isolates from the ceca of broiler and layer chickens in Grenada / H. Hariharan, S. Sharma, A. Chikweto // *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* – 2009. - № 32. – P. 21–28.

134. Hübner, N. O. Octenidine Dihydrochloride, a Modern Antiseptic for Skin, Mucous Membranes and Wounds / N. O. Hübner, J. Siebert, A. Kramer // *Skin Pharmacol. Physiol.* – 2010. – Vol. 23, № 5. – P. 244-258.

135. Hybrid BisQACs: Potent Biscationic Quaternary Ammonium Compounds Merging the Structures of Two Commercial Antiseptics / S. A. Schallenhammer, S. M. Duggan, K. R. Morrison [et al.] // *ChemMedChem*. – 2017. – Vol. 12, № 23. – P. 1931-1934.

136. In Vitro Activity of Octenidine Dihydrochloride-Containing Lozenges against Biofilm-Forming Pathogens of Oral Cavity and Throat / B. Dudek, J. Tymińska, P. Szymczyk-Ziółkowska [et al.] // *Applied Sciences*. – 2013. – Vol. 13. – P. 1-16.

137. In Vitro Evaluation of the Biocompatibility of Newly Synthesized Bis-Quaternary Ammonium Compounds with Spacer Structures Derived from Pentaerythritol or Hydroquinone / M. Yamamoto, T. Takami, R. Matsumura [et al.] // *Biocontrol Sci*. – 2016. – Vol. 21, № 4. – P. 231- 241.

138. Kelly, G. S. Pantothenic acid. Monograph / G.S. Kelly // *Altern Med Rev*. – 2011. Vol. 16. – P.263–274.

139. Khan, Z. A. Current and Emerging Methods of Antibiotic Susceptibility Testing / Z.A. Khan, M.F. Siddiqui, S. Park // *Diagnostics*. – 2019. – №9(2). – P. 49.

140. Lanska, D. J. The discovery of niacin, biotin, and pantothenic acid / D.J. Lanska // *Ann Nutr Metab*. – 2012. Vol. 61. – P.246–253.

141. Mansour, M. The effect of Octenidine dihydrochloride on the antibacterial activity of a formulated resin composite. An invitro study / M. Mansour, T. Salah, H. Salem // *Research Square*. – 2024 . – P. 1-14.

142. McDonnell, G. Antiseptics and disinfectants: Activity, action, and resistance / G. McDonnell, A. D. Russell // *Clin. Microbiol. Rev*. – 1999. - №12. P.147–179.

143. Molnár, A. Mit javasolhatunk torokgyulladásban? Az oktenidin-dihidroklorid mint lehetséges választás [What can we offer in pharyngitis? The octenidine-dihydrochloride as a potential choice] / A. Molnár, M. Krasznai, S. Maihoub // *Fül-, Orr-, Gégegyógyászat*. – 2014. – Vol.70. – P. 40-42.

144. Nicolaos, K. C. A brief history of antibiotics and select advances in their synthesis / K. C. Nicolaos, S. Rigol // *Antibiot (Tokyo)*. – 2018. – P.153-184.

145. O'Donnell, J. A. Topical Antibacterials / J. A. O'Donnell, S. P. Gelone, A. Safdar // Mandell, Douglas, and Bennets Principles and Practice of Infectious Diseases. – 2015. – P. 452-462.

146. Roberts, W. R. Comparison of the in vivo and in vitro antibacterial properties of antiseptic mouthrinses containing chlorhexidine, alexidine, cetyl pyridinium chloride and hexetidine / W. R. Roberts, M. Addy // J. Clin. Periodontol. – 1981. – Vol. 8, № 4. – P. 295-310.

147. Skin disinfection with octenidine dihydrochloride for central venous catheter site care: a double-blind, randomized, controlled trial / M. Dettenkofer, C. Wilson, A. Gratwohl, [et al.] // Clin. Microbiol. Inf. – 2010. – Vol. 16, № 6. – P. 600-606.

148. Strategies to Prevent Central Line-Associated Bloodstream Infections in Acute Care Hospitals / J. Marschall, L.A. Mermel, M. Fakhri [et al.] // Infection Control & Hospital Epidemiology. – 2014. - №35. – P. 89-107.

149. Synthesis and Antibacterial Activity of Novel Quaternary Ammonium Pyridoxine Derivatives / N. V. Shtyrlin, S. V. Sapozhnikov, S. A. Koshkin [et al.] // Med. Chem. – 2015. – Vol. 11, № 7. – P. 656-665.

150. Synthesis and Biological Evaluation of New Isatin-Based QACs with High Antimicrobial Potency / A. V. Bogdanov, I. F. Zaripova, A. D. Voloshina [et al.] // ChemistrySelect. – 2019. – Vol. 4, № 20. – P. 6162-6166.

151. The antimicrobial activity of mono-, bis-, tris-, and tetracationic amphiphiles derived from simple polyamine platforms / T. J. Paniak, M. C. Jennings, P. C. Shanahan [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2014. – Vol. 24, № 24. – P. 5824-5828.

152. The Development of Next-Generation Pyridinium-Based multiQAC Antiseptics / S. E. Al-Khalifa, M. C. Jennings, W. M. Wuest, K. P. C. Minbirole // ChemMedChem. – 2017. – Vol. 12, № 4. – P. 280-283.

153. The Influence of Octenidine Dihydrochloride on Bacterial Biofilm on the Surface of a Polypropylene Mesh / A. Reslinski, S. Dabrowiecki, K. Glowacka, J. Szmytkowski // Medical and Biological Sciences. – 2013. – Vol. 27. – P. 41-47.

154. The percutaneous permeation of a combination of 0.1% octenidine dihydrochloride and 2% 2-phenoxyethanol (octenisept®) through skin of different

species in vitro / J. Stahl, M. Braun, J. Siebert, M. Kietzmann // BMC Vet. Res. – 2011. – Vol. 7, № 1. – P. 44.

155. Tirali, R. E. In vitro antimicrobial activity of Sodium hypochlorite, Chlorhexidine gluconate and Octenidine Dihydrochloride in elimination of microorganisms within dentinal tubules of primary and permanent teeth / R. E. Tirali, H. Bodur, G. Ece // Medicina oral, patología oral y cirugía bucal. – 2011. – Vol. 17. – P. 517-522.

156. Topical use of dexpanthenol: a 70th anniversary article / E. Proksch, R. Bony, S. Trapp, S. Boudon // Journal of Dermatological Treatment. – 2017. – Vol. 28. – P. 1-8.

157. Weimann, B. I. Studies on wound healing: effects of calcium D-pantothenate on the migration, proliferation and protein synthesis of human dermal fibroblasts in culture / B. I. Weimann, D. Hermann // Int J Vitam Nutr Res. – 1999. – Vol. 69. – P. 113–119.

158. Wollina, U. Dexpanthenol supports healing of superficial wounds and injuries / U. Wollina, J. Kubicki // Kosm Med. – 2006. – Vol. 27. – P. 240–249.

5. ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение №1

**Открытое Акционерное Общество «Красное Знамя»**

182225, Псковская область, Новосokolьнический район, д. Насва
 ИНН 6011003847, КПП 601101001, ОГРН 1126025009870
 Тел./Факс 8(81144) 25-3-72, info@red-znamya.ru/kz.60@yandex.ru

29.08.2025

Акт**производственных исследований**

Мы, нижеподписавшиеся: главный ветеринарный врач агрохолдинга ОАО "Красное Знамя" Цыбуленко Н.Н., начальник ветеринарной службы ОАО "Красное Знамя" Горбатиков А.С., аспирант кафедры фармакологии и токсикологии ФГБОУ ВО СПбГУВМ Иванова Карина, составили настоящий акт в том, что в период с июля 2025 года по август 2025 года, было произведено исследование по изучению ранозаживляющего действия геля на основе октенидина дигидрохлорида, разработанного на кафедре фармакологии и токсикологии ФГБОУ ВО СПбГУВМ, при раневых повреждениях мягких тканей у коров.

Было отобрано 30 голов коров голштинской породы 2-4 лактации ОАО "Красное Знамя". Животных разделили на две группы по 15 голов в каждой, первая группа – опытная, вторая – контрольная. Животные содержались в одинаковых условиях, вид раневых поражений однотипный. Коровам первой группы наносили на раневые поражения гель с октенидином дегидрохлоридом, коровам второй группы – промышленный порошок, в состав которого входят ксероформ и стрептоцид белый. Ежедневно проводили осмотр животных. Оценивали размер, глубину, края раны, наличие карманов, вид и площадь некротических тканей, вид и количество экссудата, цвет кожи вокруг раны, наличие периферических отеков тканей, уплотнения периферических тканей, характер грануляции и эпителизации.

В опытной группе, где использовался гель с октенидином дигидрохлоридом, заживление раневых поражений происходило быстрее. В результате проведенного эксперимента было выяснено, что заживление в опытной группе происходило на 2 дня быстрее, по сравнению с контрольной.

Акт составлен в трех экземплярах.

гл. ветврач агрохолдинга ОАО "Красное Знамя"

нач.ветслужбы ОАО "Красное Знамя"

Аспирант кафедры фармакологии

и токсикологии ФГБОУ ВО СПбГУВМ



Цыбуленко Н.Н.

Горбатиков А.С.

Иванова К.



ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ

196066, г. Санкт-Петербург, Московский проспект, д. 224, корп.Б, 2Н
ИНН 7810350430 КПП 781001001 ОГРН 1157847157753

30 мая 2025 г.

**Акт
производственных исследований
геля с октенидином дигидрохлоридом**

Мы, нижеподписавшиеся: генеральный директор ветеринарной клиники ООО «НИКАВЕТ» Лунегова И.В., ветеринарный врач ветеринарной клиники ООО «НИКАВЕТ» Муртазина В.Н., аспирант кафедры фармакологии и токсикологии ФГБОУ ВО СПбГУВМ Иванова К., составили настоящий акт о том, что в период с февраля 2025 года по май 2025 года, было произведено исследование по изучению ранозаживляющего действия геля на основе октенидина дигидрохлорида, разработанного на кафедре фармакологии и токсикологии ФГБОУ ВО СПбГУВМ, при раневых повреждениях мягких тканей у собак.

При исследовании ранозаживляющей активности геля с октенидином дигидрохлоридом, было отобрано 40 собак с поражениями кожи, которые представляли раны, площадью менее 4 см², и разделены на 2 группы, в каждой по 20 животных. Поражения кожи в первой группе животных обрабатывали гелем с октенидином дигидрохлоридом, во второй группе – препаратом с 5% декспантенолом. Используемые препараты применяли ежедневно 2 раза в день до полного заживления раны.

По результатам исследования, в опытной группе, где использовался гель с октенидином дигидрохлоридом, заживление раневых поражений происходило быстрее на 1-2 дня по сравнению с контрольной.

Акт составлен в трех экземплярах.

Генеральный директор
ветеринарной клиники ООО «НИКАВЕТ»

И.В. Лунегова

Ветеринарный врач ООО «НИКАВЕТ»

В.Н. Муртазина

Аспирант кафедры фармакологии
и токсикологии ФГБОУ ВО СПбГУВМ

К. Иванова



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(19) RU (11) **2 857 591** (13) C1

(51) МПК

A61K 9/06 (2006.01)
 A61K 31/197 (2006.01)
 A61K 31/444 (2006.01)
 A61K 47/10 (2006.01)
 A61K 47/36 (2006.01)
 A61P 17/02 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

Статус: действует (последнее изменение статуса: 04.03.2026)

Начисление для уплаты
пошлины за поддержание
патента в силе

(52) СПК

A61K 9/06 (2026.01); A61K 31/197 (2026.01); A61K 31/444 (2026.01); A61K 47/10 (2026.01);
 A61K 47/36 (2026.01); A61P 17/02 (2026.01)

(21)(22) Заявка: [2025117782](#), 25.06.2025(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
25.06.2025Дата регистрации:
04.03.2026

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 25.06.2025

(45) Опубликовано: [04.03.2026](#) Бюл. № 7

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: EP 1982696 B1, 19.05.2010. WO 2012122956 A1, 20.09.2012. US 2011091551 A1, 21.04.2011. RU 2408372 C2, 10.01.2011.

Адрес для переписки:
196084, Санкт-Петербург, ул.
Черниговская, 5, ФГБОУ ВО
"СпбГАВМ", начальнику отдела
организации НИОКР Пономарёву В.С.

(72) Автор(ы):

Иванова Карина (RU),
 Лунегов Александр Михайлович (RU),
 Бырышев Виктор Анатольевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное
 бюджетное образовательное
 учреждение высшего образования
 "Санкт-Петербургский
 государственный университет
 ветеринарной медицины" (RU)

(54) РАНОЗАЖИВЛЯЮЩИЙ ГЕЛЬ НА ОСНОВЕ ОКТЕНИДИНА ДИГИДРОХЛОРИДА

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к гелю для лечения ран в 1 и 2 фазах раневого процесса у животных, содержащему октенидина дигидрохлорид в качестве антисептического и ранозаживляющего средства; декспантенол, обладающий ранозаживляющим, противовоспалительным, увлажняющим и умеренно антиаллергическим действием; низкомолекулярную гиалуроновую кислоту ранозаживляющего действия; 1,2-пропиленгликоль в качестве стабилизатора, обеспечивающего быстрое проникновение в кожу; Aristoflex AVC (Аристофлекс AVC) в качестве гелеобразователя и со-эмульгатора при следующем содержании компонентов, мас.%; октенидина дигидрохлорид 0,1; декспантенол 5,0; низкомолекулярная гиалуроновая кислота 0,1; 1,2-пропиленгликоль 1,0; Aristoflex AVC (Аристофлекс AVC) 0,5-2,0; вода дистиллированная - до 100. Настоящее изобретение обеспечивает ранозаживляющий гель на основе октенидина дигидрохлорид для лечения инфицированных и асептических ран у животных, который обеспечивает антисептическое, ранозаживляющее и противовоспалительное действие и не препятствует оттоку экссудата с раневой поверхности. 2 табл., 1 пр.

Изобретение относится к области ветеринарии, а именно к созданию лекарственно средства, обладающего ранозаживляющей, антисептической активностью с противовоспалительным эффектом.

В большинстве случаев местные раневые поражения не являются

УТВЕРЖДАЮ:

Никитин Г.С.
Проректор по научной работе и
международным связям

/Никитин Г.С.

«18» 2025 г.

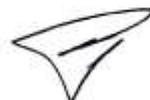
КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

На информационное письмо о диссертационной работе Ивановой Карины на тему: «Фармацевтическая разработка и экспериментальное исследование нового ранозаживляющего средства на основе октенидина дигидрохлорида» приняты к использованию в учебном процессе, а также используется в научно-исследовательской работе в области раневых патологий кожи у животных.

Рассмотрено на заседании кафедры

26 мая 2025 года, протокол №11

Заведующий кафедрой
Фармакологии и токсикологии



Лунегов А.М.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
197022, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. муниципальный округ Аптекарский остров, ул.
Профессора Попова, д.14, литера А.

ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ №34

Определение чувствительности геля с октенидином дигидрохлоридом к стандартным штаммам микроорганизмов

Образца: гель октенидин дигидрохлорид
Дата изготовления: не указано
Вид упаковки доставленного образца: п/э контейнер
Масса пробы: 10,0 грамм
Количество: 1 упаковка
Дата поступления: 20.10.2024
НД: ГФ-ХП, ГФ-IV;
Дата исследования: 29.10.2024г

Описание: Гель прозрачного цвета, мазеобразной консистенции, без запаха, целостность упаковки не нарушена

Результаты исследования: Использованы стандартные штаммы микроорганизмов, согласно фармакопейным методам исследования: *S. aureus* ATCC 25923 *E. coli* ATCC 25922 *P. aeruginosa* ATCC 27853 *C. albicans* ATCC 10231

Для проведения испытаний применяли стерильные одноразовые посуду и материалы. Суточные для бактериальные культуры и 2-х-5 суточные грибы использовали в суспендированном виде по количественному содержанию по МакФарланду ($1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл). Данные представлены в таблице.

Результат антимикробной активности гели октенидина дигидрохлорида

№ п/п	Образец	Стандартные культуры микроорганизмов	Диаметр зоны задержки роста методом диффузии в агар (мм)
1	Гель с октенидином дигидрохлоридом	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	30,00±0,45
		<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	25,10±0,42
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	21,70±0,76
		<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	15,30±0,32

Заключение: Гель с октенидином дигидрохлоридом обладает высокой антибактериальной активностью по отношению к *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (зона задержки роста 30,00±0,45 мм); *Escherichia coli* ATCC 25922 (25,10±0,42 мм). Средней активностью к культуре *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, зона подавления роста 21,70±0,76мм и низкой к *Candida albicans* ATCC 10231, зона диффузии в агар составляет 15,30±0,32 мм.

Исполнитель, ст. лаборант кафедры микробиологии
Зав. кафедрой микробиологии ФГБМУ ВОЗНХИ



Handwritten signature of M.N. Kolyadenko

М.Н. Коляденко

Т.Ф. Черных

УТВЕРЖДАЮ:

И.о. ректора ФГБОУ ВО Нижегородский
ГАТУ им. Л.Я. Флорентьева, доктор
технических наук, доцент

Жданкин Г.В.

« 22 » января 2026 г.

Карта обратной связи

Результаты научных исследований соискателя кафедры фармакологии и токсикологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины» Ивановой Карины, выполненные на тему: «Фармацевтическая разработка и экспериментальное исследование нового ранозаживляющего средства на основе октенидина дигидрохлорида» по специальности 4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология, внедрены в учебный процесс кафедры «Анатомия, хирургия и внутренние незаразные болезни» ФГБОУ ВО «Нижегородский государственный агротехнологический университет им. Л.Я. Флорентьева» и используются при изучении дисциплины «Ветеринарная фармакология. Токсикология» и «Ветеринарная хирургия» на лекциях и проведении практических занятий.

Рассмотрено на заседании кафедры
22 января 2026 г., протокол № 6.

Заведующий кафедрой «Анатомия, хирургия
и внутренние незаразные болезни»
ФГБОУ ВО Нижегородский ГАТУ
им. Л.Я. Флорентьева
кандидат ветеринарных наук, доцент

О.В. Вавина