

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук

Санкт-Петербург – 2026

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Проблема скученного содержания сельскохозяйственных животных, дефекты оборудования, негуманное обращение персонала приводит к травматизации животных (Елисеева, А. Н. и соавт., 2006; Шаронова, М. С. и соавт., 2021; Шестакова, П. В. и соавт., 2021; Толкачев, В. А. и соавт., 2024). Доля раневых поражений среди сельскохозяйственных животных составляет около 40,0 % (Hillier, A. et. al 2014; Матвеев, В. М. и соавт., 2019, 2020; Тимербулатов, В. М. и соавт., 2020; Гарелик, П. В. и соавт., 2022; Батраков, А. Я. и соавт., 2023; Васильева, С. А., 2023). 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 % (Стекольников, А. А. и соавт., 2020; Тарбеева, А. С. и соавт., 2022; Толкачев, В. А. и соавт., 2024).

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. (Муромцева, Е. В. и соавт., 2022). Большое значение имеет количество действующих веществ, их свойства и синергетический эффект препаратов, действие которых потенцируют вспомогательные компоненты (Соколов, В. Д. и соавт., 2004; Андреева, Н. Л. и соавт., 2022). В настоящее время наиболее предпочтительны комплексные препараты с разносторонним фармакологическим действием (Соколов, В. Д. и соавт., 2016; Андреева, Н. Л. и соавт., 2016).

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 (McDonnell, G. et al., 1999; Hariharan, N. et al. 2009; Биккинина, Г. М. и соавт., 2019; Chen, Q. et al. 2021; Васильева, С. А., 2023), так как в настоящее время в современном мире растет антибиотикорезистентность микроорганизмов, что является одной из приоритетных проблем как в медицине, так и ветеринарии (Воробьева, Е. Д. и соавт., 2023; Семенов, Б. С. и соавт., 2023; Шабунин, С. В. и соавт., 2024; Сыромятников, М. Ю. и соавт., 2024).

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 (Roberts, W. R. et al., 1981; Гаврилова, Н. А. и соавт., 2016; Матвеев, В. М. 2020). 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 (Толстых, М. П., 2002; Акулова, С. В. и соавт. 2023; Дельцов, А. А. и соавтр., 2019, 2025).

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, террамицин спрей (окситетрациклин), чеми спрей (окситетрациклин), алюминий спрей (порошок алюминия), аргумитсин, при лечении гнойных ран часто применяют мазь левомеколь, (диоксометилтетрагидропиримидин, хлорамфеникол) (Marschall, J. et al., 2014; O, Donnell, J. A. et al., 2015; Guneser, M. B. et al., 2016; Семенов, Б. С. и соавт., 2023; Дельцов, А. А. и соавт., 2023, 2025).

В работах российских и зарубежных авторов, при повреждении кожи и глубжележащих тканей, наиболее часто используют эффективные и безопасные антисептические средства из группы четвертичных аммониевых соединений (ЧАС) (Bailey, D. M. et al., 1984; Tirali, R. E. et al., 2013; Marschall, J. et al., 2014; Al-Khalifa, S. E. et al., 2017; Фролов, Н. А., 2021). 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 (Tirali, R. E. et al., 2011, 2013; Родин, А. В., 2019; Земляной, А. Б. и соавт., 2020).

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

Для достижения цели были сформулированы 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 работы. 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. 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 исследований. 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:

1. Фармако-токсикологические свойства лекарственных средств на основе октенидина дигидрохлорида для ветеринарного применения мало изучены;

2. Лекарственное средство на основе октенидина дигидрохлорида для ветеринарного применения по предложенной рецептуре обладает антисептическим действием;

3. Лекарственное средство на основе октенидина дигидрохлорида является безопасным для наружного применения на лабораторных животных, собаках и крупном рогатом скоте;

4. 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование, сбор и обработку материала проводили 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.

Предмет исследования – изучение фармацевтических и токсикологических характеристик нового лекарственного средства на основе октенидина дигидрохлорид и его ранозаживляющего и антисептического действия на животных.

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 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, ФС.2.1.0537 «Октенидина дигидрохлорид».

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 СПбХФУ Минздрава России). Все исследования проводили на поверенном оборудовании в аккредитованной лаборатории. Антимикробную активность определяли на микроорганизмах *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 10231, *Escherichia coli* ATCC 25922.

Ранозаживляющую активность препарата определяли согласно шкале Бейтс-Дженсена. 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 октенидина дигидрохлоридом 2 раза в день утром и вечером. Второй исследуемой группе – препарат с 5 % декспантенолом. Результаты фиксировали.

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

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 проводили согласно ГОСТ 32642-2014 «Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Определение токсичности при повторном/многократном накожном поступлении 28/21-дневный тест».

Оценку сенсibiliзирующей активности проводили 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 включали в себя метод накожных аппликаций и конъюнктивальную пробу. В опытах, включающих в себя исследования общего анализа крови и биохимического анализа крови, использовали гематологический анализатор Idexx ProCyte Dx и биохимический анализатор Seamaty 120VP.

Клинические исследования ранозаживляющей активности препарата на целевых видах животных (собаках) определяли согласно шкале Бейтс-Дженсена.

Эффективность ранозаживления препарата с октенидином дигидрохлоридом сравнили с существующим препаратом, содержащем 5 % декспантенол. Исследование было проведено на базе ветеринарной клиники «Никавет» (г. Санкт-Петербург). Было отобрано 40 животных 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 октенидина дигидрохлоридом; во второй группе животных – препаратом с 5 % декспантенолом. Лекарственные средства наносили 2 раза в день утром и вечером в течение 12 дней. В течение всего исследования вели наблюдение за клиническим состоянием животных, на первый и 12 дни исследования отбирали пробы крови для общего и биохимического анализа.

Клинические производственные исследования ранозаживляющей активности препарата на целевых видах животных (коровах) определяли согласно шкале Бейтс-Дженсена. Эффективность ранозаживления препарата с октенидином дигидрохлоридом сравнили 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. Животных разделили на 2 группы по 15 голов в каждой, первая группа – опытная, вторая – контрольная. 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 в течение 17 дней.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Фармацевтические исследования геля с октенидином дигидрохлоридом

Новое лекарственное средство состоит из октенидина дигидрохлорида и декспантенола, вспомогательных компонентов: 1,2-пропиленгликоля, низкомолекулярной гиалуроновой кислоты, гелеобразователя и со-эмульгатора Аристофлекс АВС, воды для инъекций.

Лекарственное средство представляет белый непрозрачный вязкий гель без резкого запаха. При трехкратном определении значения рН геля с октенидином дигидрохлоридом получили значение равное 5,0 единицам рН. Прозрачность и степень мутности определяли в сравнении с эталонами: растворами из взвеси гидразина сульфата и гексаметилентетрамина. Гель является белым непрозрачным, степень мутности IV.

При изучении стабильности гель с октенидином дигидрохлоридом был помещен в сухое защищенное от света место, температура окружающей составляла среды +20 °С... +22 °С. Через 1, 3 и 6 месяцев внешний вид геля с октенидина дигидрохлоридом 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 октенидина дигидрохлоридом стабилен на протяжении минимум 6 месяцев.

Исследование антимикробной активности геля с октенидином дигидрохлоридом

Результаты исследования антимикробной активности позволили установить, что гель с октенидином дигидрохлоридом активен в отношении Гр+, Гр- микроорганизмов, а также в отношении патогенных грибков рода *Candida*. Были использованы стандартные штаммы микроорганизмов, согласно фармакопейным методам исследования *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 10231, *Escherichia coli* ATCC 25922 Р и определяли зону подавления роста с диффузией в агар. (таблица 1).

Таблица 1 – Антимикробная активность геля с октенидином дигидрохлоридом

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

При исследовании активности геля с октенидином дигидрохлоридом на микроорганизмах было установлено, что лекарственное средство обладает высокой активностью в отношении *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* и средней степенью активности на *Candida albicans*.

Токсикологические исследования геля с октенидином дигидрохлоридом

Результаты исследования острой пероральной токсичности показали, что гель с октенидином дигидрохлоридом относится к 5 классу опасности (ГОСТ 32644-2014). После внутрижелудочного введения нового лекарственного средства в дозах 300 мг/кг и 2000 мг/кг, изменений в состоянии лабораторных животных и их гибели не зафиксировано. Системных изменений нет, показатели дыхательной системы в норме, активность и мышечный тонус не изменены, сердечно-сосудистая система в норме, саливация в норме, фекалии оформленные коричневого цвета, конвульсий нет, реакция на раздражители сохранена, видимые слизистые оболочки от бледно-розовых до розовых, шерсть и кожные покровы в норме. Масса тела животных в начале и в конце опыта соответствовала физиологической норме. После эвтаназии и патологоанатомического вскрытия, макроскопических изменений внутренних органов не обнаружено. Параллельно был поставлен контроль с

физиологическим раствором в дозах 300 мг/кг и 2000 мг/кг, изменений в состоянии лабораторных животных и их гибели не зафиксировано.

Результаты исследования острой кожной токсичности (ГОСТ 32373-2020) показали, что гель с октенидином дигидрохлоридом не обладает острой кожной токсичностью и безопасен для применения на животных. Лекарственное средство не вызывает системных изменений, показатели дыхательной системы в норме, активность и мышечный тонус не изменены, сердечно-сосудистая система в норме, саливация в норме, цвет мочи соломенный, фекалии, оформленные коричневого цвета, конвульсий нет, реакция на раздражители сохранена, видимые слизистые оболочки в норме, кожные покровы и шерсть без изменений. Гель с октенидином дигидрохлоридом не влияет на физиологический прирост массы тела животных. После эвтаназии и патологоанатомического вскрытия, макроскопических изменений внутренних органов не обнаружено.

Результаты исследования накожной субхронической токсичности (ГОСТ 32642-2014) показали, что новое лекарственное средство при повторном/многократном накожном нанесении не обладает субхронической токсичностью. Лекарственное средство не вызывает системных и кожных изменений: 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.

Массы тела животных на протяжении исследования была равна физиологической норме. В конце исследования у животных был произведен отбор проб крови на общий и биохимический анализы. Результаты исследований общего и биохимического анализов крови изменений не выявили, все показатели находились в интервале референсных значений, представлены в таблице 2 и 3. После эвтаназии и патологоанатомического вскрытия, макроскопических изменений внутренних органов не обнаружено.

Таблица 2 – Результаты общего анализа крови

Показатели	Группа 1 (n=10)	Группа 2 (n=10)
Эритроциты, $10^{12}/л$	5,50±0,10	6,00±0,20*
Гемоглобин, г/л	133,00±2,40	140,00±2,50*
Тромбоциты, $10^9/л$	400,00±13,40	390,00±12,10*
Лейкоциты, $10^9/л$	15,50±1,20	16,00±1,30*
Базофилы, %	0	0*
Эозинофилы, %	1,00	1,00*
Миелоциты, %	0	0*
Юные нейтрофилы, %	0	0*
Палочкоядерные нейтрофилы, %	1,00±0,10	2,00±0,10*

Продолжение таблицы 2 – Результаты общего анализа крови

Показатели	Группа 1 (n=10)	Группа 2 (n=10)
Сегментоядерные нейтрофилы, %	23,00±1,70	25,00±2,50*
Моноциты, %	1,00	1,00*
Лимфоциты, %	67,00±2,00	62,00±1,50*

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

Таблица 3 – Результаты биохимического анализа крови

Показатели	Группа 1 (n=10)	Группа 2 (n=10)
Мочевина, ммоль/л	5,20±0,20	5,70±0,10*
Креатинин, мкмоль/л	64,00±0,90	64,50±1,10*
Билирубин, мкмоль/л	1,80±0,80	1,70±1,20*
АЛТ, МЕ/л	132,00±5,60	135,00±7,20*
АСТ, МЕ/л	130,00±7,90	134,00±6,50*
ЩФ, МЕ/л	380,00±17,50	378,00±15,20*
Глюкоза, ммоль/л	5,20±0,70	6,00±1,00*
Альбумины, г/л	30,00±0,70	31,00±0,80*
Глобулины, г/л	53,00±2,20	50,00±1,50*
Общий белок, г/л	84,00±2,30	82,00±2,00*
Амилаза, МЕ/л	3224,00±201,00	3356,00±270,00*
Кальций, ммоль/л	2,50±0,10	2,60±0,10*
Фосфор, ммоль/л	1,80±0,01	1,80±0,01*

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

Результаты определения сенсibiliзирующей активности («Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств» под ред. А.Н. Миронова (2012) и ГОСТ 32375-2013) геля с октенидином дигидрохлоридом показали, что лекарственное средство не обладает аллергенным действием.

Оценка кожной сенсibiliзации показала, что покраснения, местное повышение температуры кожи, зуд, утолщение кожной складки, шелушения кожи – отсутствовали. Системные изменения отсутствовали, поведение животных не изменялось на протяжении всего исследования. Конъюнктивальная проба показала, что гель с октенидином дигидрохлоридом 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.

Исследование ранозаживляющей активности на лабораторных животных

Ранозаживляющую активность геля с октенидином дигидрохлоридом оценивали по шкале Бейтса-Дженсена на лабораторных животных, Ранозаживляющую активность сравнивали с лекарственным средством, содержащим 5 % декспантенол. Интенсивность ранозаживления на лабораторных животных представлена на рисунках 1-9.

При изучении ранозаживляющей активности на крысах отметили, что 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 (гель с октенидином дигидрохлоридом) количество выделяемого экссудата снижалось быстрее на 1 день, чем в группе № 2 (препарат с 5 % декспантенолом).

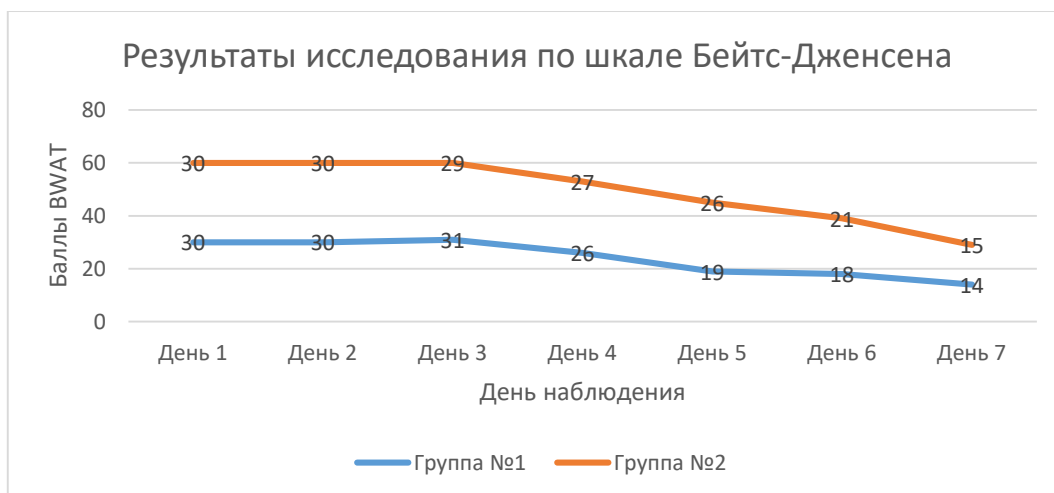


Рисунок 1 – Динамика ранозаживления у лабораторных животных.



Рисунок 2 – гель с ОКТ 1 день.



Рисунок 3 – гель с ОКТ 4 день.



Рисунок 4 – гель с ОКТ 6 день.



Рисунок 5 – гель с ОКТ 7 день.



*Рисунок 6 – крем с пантенолом
день 1.*



*Рисунок 7 – крем с пантенолом
день 4.*



*Рисунок 8 – крем с пантенолом,
день 6.*



*Рисунок 9 – крем с пантенолом,
день 7.*

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.

На рисунках 2-9 представлены фотографии, демонстрирующие динамику ранозаживления в обеих группах исследования.

Исследование ранозаживляющей активности на собаках

Ранозаживляющую активность геля с октенидином дигидрохлоридом оценивали по шкале Бейтса-Дженсена на собаках. Ранозаживляющую активность сравнивали с лекарственным средством, содержащим 5 % декспантенол. Интенсивность ранозаживления на собаках представлена на рисунке 10. В начале и в конце исследования у собак отбирали пробы крови на

общий анализ крови с целью возможного выявления изменения показателей крови, результаты представлены в таблицах 4 и 5.

Определяли значения эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов, базофилов, эозинофилов, миелоцитов, юных нейтрофилов, палочкоядерных нейтрофилов, сегментоядерных нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов. По результатам показателей крови, определяемые показатели были в пределах референсных значений в первый и последний день опыта.

При изучении ранозаживляющей активности на собаках по шкале Бейтс-Дженсена отметили, что 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 (гель с октенидином дигидрохлоридом) экссудат присутствовал до 5 дня включительно, в группе № 2 (препарат с 5 % декспантенолом) – до 7 дня. Динамика ранозаживления представлена на рисунках 10-18.

Таблица 4 - Общий анализ 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 5 – Общий анализ крови в последний 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.

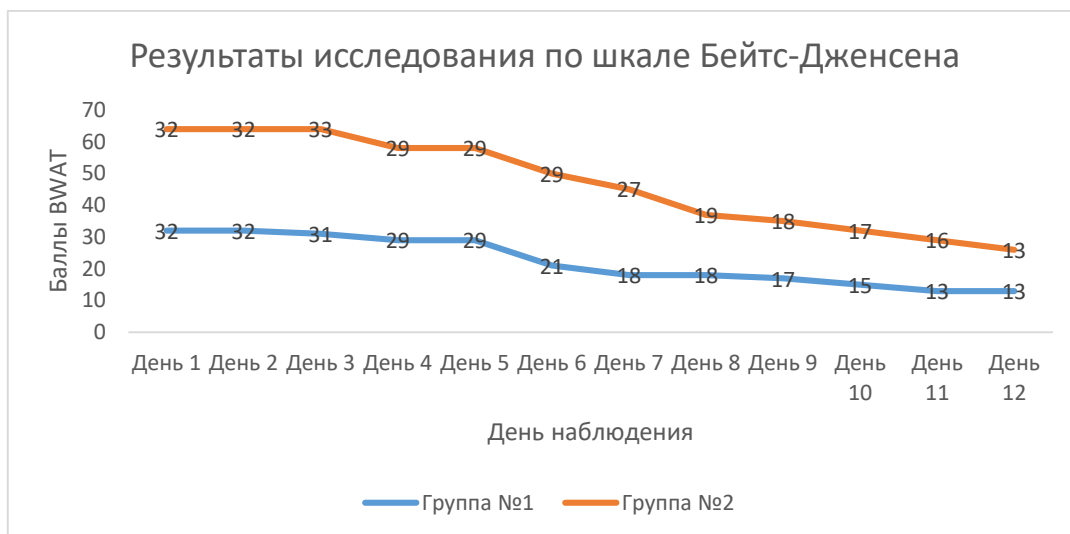


Рисунок 10 – Динамика ранозаживления у собак.



Рисунок 11 – гель с ОКТ день 1.



Рисунок 12 – гель с ОКТ день 8.



Рисунок 13 – гель с ОКТ день 10.



Рисунок 14 – гель с ОКТ день 12.



Рисунок 15 – крем с пантенолом день 1. Рисунок 16 – крем с пантенолом день 8.



Рисунок 17 – крем с пантенолом день 10. Рисунок 18 – крем с пантенолом день 12.

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 возникала на 4 день, однако пропадала 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.

Исследование ранозаживляющей активности на коровах

Ранозаживляющую активность геля с октенидином дигидрохлоридом оценивали по шкале Бейтса-Дженсена на коровах. Динамика ранозаживления представлена рисунками 19-26. Ранозаживляющую активность сравнивали с препаратом Зоосепт. Размеры 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 № 1 серозно-геморрагический экссудат присутствовал 2 дня, тогда как в группе № 2 – 3 дня; серозный экссудат в группе № 1 присутствовал с 3 по 5 дни, тогда как в группе № 2 с 4 по 8; в группе № 1 экссудат отсутствовал с 6 дня, тогда как в группе № 2 – с 9 дня. Количество экссудата снижалось быстрее в группе № 1, полностью экссудат отсутствовал с 11 дня, в группе № 2 – с 14 дня. В группе с № 1 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 № 2 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 № 1 отсутствовало до 3 дня и с 7 дня, в промежутке 4-6 день было уплотнение менее 2 см вокруг раны; в группе № 2 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 № 1 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 № 2 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.

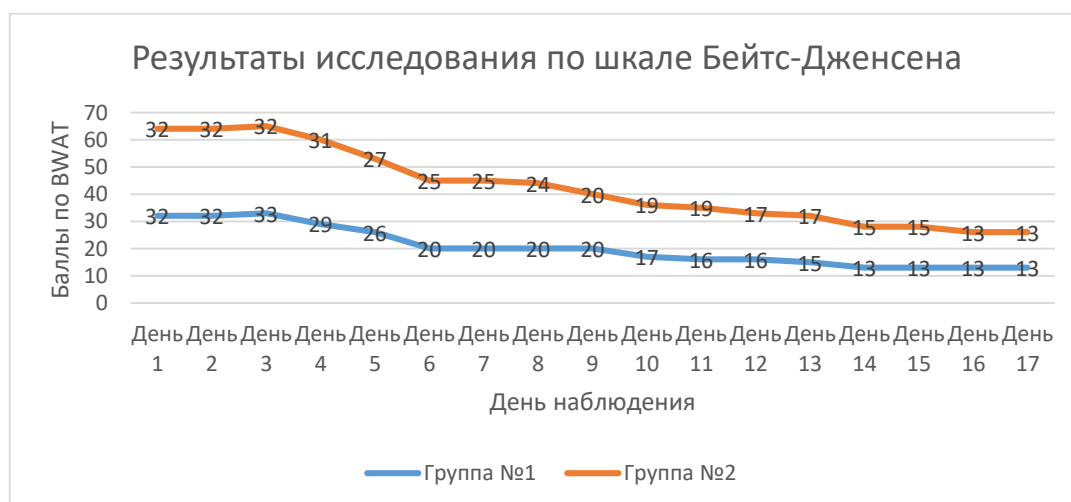


Рисунок 19 – Динамика ранозаживления у коров.



Рисунок 19 – гель с ОКТ день 1.



Рисунок 20 – гель с ОКТ день 10.



Рисунок 21 – гель с ОКТ день 14.



Рисунок 22 – гель с ОКТ день 17.



Рисунок 23 – Зоосепт день 1.



Рисунок 24 – Зоосепт день 10.



Рисунок 25 – Зоосепт день 14.



Рисунок 26 – Зоосепт день 17.

Заживление в группе № 1 произошло быстрее на 2 дня, чем в группе № 2, так как грануляция и эпителизация начались быстрее на 1 день и закончились быстрее на 2 дня. Исходя из изложенного – ранозаживление в группе с октенидина дигидрохлоридом в сравнении с группой с препаратом Зоосепт происходит быстрее на 2 дня.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При разработке нового ранозаживляющего средства для ветеринарной практики впервые был использован октенидина дигидрохлорид, который также содержал декспантенол, 1,2-пропиленгликоль, низкомолекулярную гиалуроновую кислоту, Аристофлекс АВС, 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 V. Обладает ранозаживляющим и антисептическим действием. Гель активен в отношении Gr+, Gr- 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 препаратом 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ

1. 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.
2. Иванова К. Определение сенсibiliзирующей активности геля с октенидином дигидрохлоридом / К. Иванова, А. М. Лунегов // Международный вестник ветеринарии. – 2025. – № 2. – С. 148-153.

***Статьи, опубликованные в других научных журналах и сборниках
материалов конференций***

3. 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.

4. 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.

5. 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.

6. 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.

Патент на изобретение

7. Патент на изобретение № 2857591 С1 Российская Федерация, МПК А61К 9/06, А61К 31/197, А61К 31/444. Ранозаживляющий гель на основе октенидина дигидрохлорида: заявл. 25.06.2025: опубл. 04.03.2026 / К. Иванова, А. М. Лунегов, В. А. Барышев; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины".