

На правах рукописи

МАТВЕЕВ ВЛАДИМИР МИХАЙЛОВИЧ

**РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ПРИМЕНЕНИЕ
АНТИСЕПТИЧЕСКОГО РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕГО ГЕЛЯ
ДЛЯ ЖИВОТНЫХ**

06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук

Санкт-Петербург – 2021

Работа выполнена на кафедре фармакологии и токсикологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины» (ФГБОУ ВО СПбГУВМ)

Научный руководитель - **Лунегов Александр Михайлович,**
кандидат ветеринарных наук, доцент

Официальные оппоненты: **Ермолаев Валерий Аркадьевич,**
доктор ветеринарных наук, профессор, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный аграрный университет имени П.А. Столыпина», заведующий кафедрой хирургии, акушерства, фармакологии и терапии;

Толкачёв Владимир Александрович,
кандидат ветеринарных наук, ФГБОУ ВО «Курская государственная сельскохозяйственная академия имени И.И. Иванова», доцент кафедры хирургии и терапии.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии - МВА имени К.И. Скрябина»

Защита состоится « ____ » 2021 года в часов на заседании диссертационного совета Д 220.059.03 при ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины» по адресу: 196084, Санкт-Петербург, ул. Черниговская, д.5; тел/факс (812) 388-36-31, e-mail: secretary@spbguvm.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины» по адресу: 196084, Санкт-Петербург, _____ ул. _____ Черниговская, _____ д.5, <https://spbguvm.ru/academy/scince/dissertationalcouncil/>

Автореферат разослан: « ____ » _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Кузнецова Надежда Викторовна

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В настоящее время создание и внедрение новых лекарственных препаратов отечественного производства является одним из приоритетных направлений ветеринарной фармакологии (Андреева Н.Л., 2020; Великанов В.И., 2020; Самородова И.М., 2020).

По данным отечественных и зарубежных исследований от своевременного и правильного выбора лекарственных препаратов в значительной степени зависит исход и эффективность лечения раневого процесса. Ежегодно в арсенале ветеринарных врачей появляются новые лекарственные препараты, которые не удовлетворяют значительному ряду требований, вследствие этого вопросы эффективного лечения раневой патологии по-прежнему остаются актуальными (Толстых М.П., 2004; Абаев Ю.К., 2006; Глухов А.А., 2009; Лунегов А.М., 2016, 2017; Scott D.W., 2001; Kong M., 2010; Triller C., 2013).

При фармакокоррекции раневой инфекции и профилактики послеоперационных осложнений, ветеринарные специалисты преимущественно используют химиотерапевтические средства как местного, так и системного действия. Несмотря на успехи современной ветеринарной медицины и появление новых антибактериальных средств, лечение ран различной этиологии у животных не становится более успешным. Это связано, в меньшей степени, из-за несоблюдения назначений ветеринарных врачей владельцами животных, но в основном, в связи с развитием антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов (Ерьюхин И.А., 2003; Агаларян А.Х., 2014; Адарченко А.А., 1991; Алексеев К.В., 2000; Барышев В.А., 2017; Hillier A., 2014).

В связи с всё большим развитием антибиотикоустойчивости ученые во всем мире ведут скрининг веществ, обладающих антимикробным действием. Главным требованием к новым антибактериальным средствам является широкий спектр антимикробной активности, быстрое выведение из организма и минимальное побочное действие. Всё большее число специалистов считают, что в терапии хирургических заболеваний необходимо сочетание химиотерапевтических средств и антисептических препаратов. Лекарственные средства, имеющие в своем составе антисептик, представляют определенный интерес из-за медленного развития устойчивости к ним микрофлоры (Красильников А.П., 1990, 2000; Виденин В.Н., 2001, 2004; Кузнецов А.Ф., 2005; Абаев Ю.К., 2006; Афолина И.А., 2010; Авроров В.Н., 2006; Безрук Е.А., 2016; Барышев В.А., 2017; Werner A., 1999; Mueller R.S., 2012, Hillier A., 2014)

При лечении различного вида ран, специалисты очень часто стоят перед сложным выбором лекарственного средства. Лекарственные препараты, обладающие антисептическими, сорбционными свойствами, представлены в виде жидких лекарственных форм. При несравненной легкости их применения, существует целый ряд недостатков. В частности, короткий срок действия данных препаратов, невозможность создания длительного антимикробного эффекта. В арсенале ветеринарного врача есть значительное количество средств в мягкой лекарственной форме, в состав которых входят антимикробные вещества и антисептики (Капуцкий В.Е., 2000; Воленко А.В., 2004; Князев С.А., 2010).

Однако мази, приготовленные на липофильной основе, не являются универсальным средством, так как не учитывают патофизиологию раневого процесса. Обладая хорошими проникающими свойствами, такие мази мешают нормальной трофике тканей, обладают слабыми сорбционными свойствами и плохо способствуют созданию оптимальной концентрации антимикробного вещества на поверхности раны (Перцев И.М., 1990; Панкрушева Т.А., 2001).

Одним из недостатков традиционных препаратов для лечения ран является то, что большинство из них имеют узкий спектр применения. К примеру, гипертонические растворы, однокомпонентные сорбенты обладают хорошими сорбционными свойствами и незначительным антимикробным действием. Антибиотики, антисептические препараты

обладают антимикробными свойствами, но не обладают осмотическими или некролитическими свойствами. Поэтому поиск новых средств, учитывающих физиологию раневого процесса, биологию возбудителей, обладающих направленным эффективным действием, является актуальной задачей для ветеринарной медицины (Капуцкий В.Е., 2000; Водолажский В.А., 2008; Савельев В.С., 2007; Андрияшина Е.Г., 2010; Князев С.А., 2010; Васильев Р.О., 2013; Журба В.А., 2014).

Степень разработанности темы. В современных литературных источниках, для лечения раневых патологий предлагается огромный список лекарственных средств в виде антибиотиков, сульфаниламидных препаратов, химиотерапевтических средств (Алексеев К.В., 2000; Афиногенов Г.Е., 2000; Панкрушева Т.А., 2001; Алексеев И.В., 2006; Петров С.В., 2014; Безрук Е.А., 2016; Руденко П.А., 2016; Бабушкина И.В., 2017; Окалелова А.И., 2017; Peh K., 2001; Scott D.W., 2001; Kong M., 2010; Triller C., 2013).

По мнению многих исследователей, борьба с раневой микрофлорой занимает значительное место в терапии раневых патологий. Раневая микрофлора и ее биологические свойства за последние десятилетия кардинально изменились. Если раньше причиной раневых осложнений выступала синегнойная палочка, то сейчас основную проблему представляют антибиотик устойчивые стафилококки. Многие исследователи считают, что в лечении и профилактике местных инфекций приоритет принадлежит антисептикам (Навашин С.М., 1982; Адарченко А.А., 1991; Бондарчук О.И., 1991; Ребенок Ж.А., 2000; Афиногенов Г.Е., 2000; Виденин В.Н., 1994, 2001; Ерюхин И.А., 2003; Воленко А.В., 2004; Абаев Ю.К., 2006; Склянова Ю.А., 2006; Тец В.В., 2006; Тимофеев С.В., 2006; Афонина И.А., 2010; Попов Д.А., 2013; Барышев В.А., 2017; Osland A.M., 2012; Song C.-Y., 2013; Hillier A., 2014).

Действие антисептических средств на микроорганизмы обуславливается в основном тем, что они, вступая во взаимодействие с белками, ферментными и другими системами микробной клетки, в конечном итоге вызывают её гибель (Лиман М.О., 1984; Виденин В.Н., 2004; Миляновский А.Г., 2000; Рабинович М.И., 2006; Bond R., 1995).

Антисептические средства представлены в большинстве своем в виде жидких лекарственных форм, что ограничивает возможность их применения. Из-за невозможности на длительное время создать необходимую концентрацию для подавления микрофлоры, данные средства используются как saniрующие препараты. По этой причине поиск и разработка эффективных лекарственных форм антисептиков является одним из приоритетных направлений ветеринарной фармакологии (Лунегов А.М., 2016; Андреева Н.Л., 2020; Великанов В.И., 2020; Самородова И.М., 2020).

Цель и задачи исследования. Основной целью нашей работы было теоретическое обоснование и разработка состава нового ранозаживляющего геля, содержащего в качестве антимикробного средства раствор хлоргексидина биглюконата, с учетом приоритетных направлений ветеринарной фармакологии и современной технологии лекарственных форм, а также факторов, влияющих на терапевтическую активность лекарственных препаратов.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие основные задачи:

- провести анализ раствора хлоргексидина биглюконата, используемого в качестве действующего вещества для разработки гелей и изучить его фармацевтические свойства;
- теоретически и экспериментально обосновать и изучить антимикробное действие 4% геля с хлоргексидином биглюконатом;
- оценить качество разработанного состава ранозаживляющего геля, содержащего в качестве антимикробного средства раствор хлоргексидина биглюконата и исследовать его стабильность в процессе хранения;
- оценить качество, теоретически и экспериментально определить токсичность, раздражающие и алергизирующие свойства 4% геля с хлоргексидином биглюконатом;
- исследовать ранозаживляющее действие 4% геля с хлоргексидином биглюконатом у собак;

- провести сравнительную оценку экономического эффекта и эффективности ветеринарных мероприятий при использовании препарата в лечении собак с гнойными ранами и коров с гнойным пододерматитом.

Научная новизна работы. Теоретически обоснован и разработан состав нового ранозаживляющего геля, содержащего в качестве антимикробного средства 4% раствор хлоргексидина биглюконата. Изучена острая и подострая токсичность, местно-раздражающее действие, возможные алергизирующие свойства. Впервые проведены клинические испытания, и установлена высокая эффективность разработанного ранозаживляющего геля при лечении гнойных ран у собак и гнойном пододерматите коров.

Новизна полученных результатов подтверждена патентом РФ на изобретение «Ранозаживляющий гель с хлоргексидином биглюконатом для лечения животных с повреждениями кожи» №2716158.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Теоретическая значимость исследований заключается в том, что впервые выявлены закономерности влияния на организм лабораторных животных 4% геля с хлоргексидином биглюконатом, а также получены новые сведения осмотической активности, бактерицидные свойства нового ранозаживляющего геля. Для ветеринарной медицины предложен новый 4% гель с хлоргексидином биглюконатом для лечения ран различной этиологии, позволяющий сократить сроки лечения и достигнуть положительных результатов. Изложенные в диссертационной работе материалы могут быть использованы в учебном процессе сельскохозяйственных ВУЗов, а также в ветеринарной практике.

Методология и методы исследования. Методологической основой выполнения работы явился информационно - аналитический поиск данных научной литературы по изучению вопросов современной фармакокоррекции повреждений кожных покровов и глублежащих тканей, представленных в трудах российских и зарубежных ученых. При проведении исследований использовались фармако-токсикологические, гематологические, биохимические, гистологические, экономические методы. Полученные результаты обрабатывали биометрически на ПК по методике Н.А. Плохинского (1970) и методами математической статистики с применением критерия достоверности по Стьюденту, с использованием компьютерной программы «MicrosoftExcel2016» в среде Windows.

Основные положения, выносимые на защиту:

- экспериментальные данные по изучению фармакологических свойств 4%-ного геля с хлоргексидином биглюконатом;
- токсикологическая оценка 4%-ного геля с хлоргексидином биглюконатом;
- терапевтическая эффективность 4%-ного геля с хлоргексидином биглюконатом при лечении гнойных ран у собак;
- эффективность применения 4%-ного геля с хлоргексидином биглюконатом при лечении пододерматита коров.

Степень достоверности и апробация результатов работы. В ходе исследовательской работы использовались современные методы исследования и специализированное оборудование. Результаты получены различными независимыми методами. Полученные данные согласуются между собой и взаимно дополняют друг друга. Апробация состоялась на международных научных конференциях профессорско-преподавательского состава, научных сотрудников и аспирантов СПбГАВМ (Санкт-Петербург) в 2017 и 2018 годах, на ежегодных научных конференциях молодых учёных и студентов СПбГАВМ (Санкт-Петербург) 2017 и 2018 годах; на IV и V Международном конгрессе ветеринарных фармакологов и токсикологов «Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии» в Санкт-Петербурге (2016 г., 2019 г.).

Личный вклад соискателя. Личный вклад соискателя состоит в непосредственном выборе направления научных изысканий, анализе научной литературы по теме настоящих исследований, проведении патентного поиска, в выборе цели и постановки задач исследований. Организация проведения токсикологических, фармакологических и

клинических исследований, систематика. Проведено научное обоснование, анализ и обобщение полученных результатов, сформулированы выводы и практические предложения. Результаты научных исследований получены диссертантом самостоятельно или при его непосредственном участии, изложены в виде диссертации и автореферата, публикаций в рецензируемых изданиях ВАК, а также патенте РФ на изобретение. Соавторы научных публикаций не возражают против использования в диссертационной работе материалов совместно проведенных исследований.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре «Фармакологии и токсикологии» ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины»; на кафедре «Анатомия, хирургия и внутренние незаразные болезни» ФГБОУ ВО Нижегородская ГСХА; на кафедре «Фармакологии и общей патологии» ФГБОУ ВО Новосибирского государственного аграрного университета. Изложенные в диссертационной работе материалы могут быть использованы в ветеринарной практике.

Соответствие диссертации паспорту специальности. Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности: 06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией.

Публикации. Основные положения диссертационной работы изложены в 9 печатных работах, в том числе 3 из них в журналах, входящих в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов», рекомендуемых ВАК РФ, а также патенте РФ на изобретение №2697255 «Ранозаживляющий гель с хлоргексидином биглюконатом для лечения животных с повреждениями кожи».

Объём и структура диссертационной работы. Диссертационная работа изложена на 145 страницах машинописного текста компьютерного набора, включает 34 рисунка и 23 таблицы. В объём диссертации входят: обзор литературы, собственные исследования, обсуждение полученных результатов, список использованной литературы и приложения. Список цитируемой литературы включает 279 источников, из них 71 иностранных авторов.

2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы и методы исследования

Научные исследования проводили с 2015 по 2018 гг. на кафедре фармакологии и токсикологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины». Научно-производственные эксперименты были проведены в ветеринарных клиниках «НикаВет» и «Вега», а также в СХП «Копорье» Ленинградской области Ломоносовского района.

Объектом исследования являлся разработанный на кафедре фармакологии и токсикологии Санкт-Петербургской государственной академии ветеринарной медицины ранозаживляющий гель с хлоргексидином биглюконатом для лечения животных с повреждениями кожи, содержащий в качестве антимикробного средства 20%-ный раствор хлоргексидина биглюконата, в качестве ранозаживляющего и противовоспалительного средства масло алоэ, в качестве формообразующего и сорбционного средства полиметилсилоксанаполигидрат и камедь гуаровую при следующем соотношении компонентов, мас. %: 20%-ный раствор хлоргексидина биглюконата - 20,0; полиметилсилоксанаполигидрат - 68,0; масло алоэ - 4,0; глицерин - 4,0; камедь гуаровая - 4,0.

Гель представляет собой гелеобразную субстанцию светло-серого цвета, в состав которой входит хлоргексидина биглюконат, стабилизированный гидрогелем метилкремниевой кислоты. Благодаря входящим в гель хлоргексидину биглюконату, глицерину, экстракту алоэ, препарат обладает выраженным антимикробным, противовоспалительным, противоотёчным действиями. Наличие в препарате гидрогеля

метилкремниевой кислоты способствует активному очищению раневой поверхности от экссудата, что позволяет предложить его в качестве ранозаживляющего средства.

По завершению исследований инновационный состав ранозаживляющего геля с хлоргексидином биглюконатом для лечения животных с повреждениями кожи был защищен патентом РФ на изобретение (Патент РФ №2697255 от 13.08.2019, опубл. в. Бюл. №23-2019, 11.08.2019-20.08.2019.).

Экспериментальная часть исследований проводилась на белых клинически здоровых крысах обоих полов породы Wistar, морских свинок и кроликах.

Во время проведения исследований крыс содержали в условиях вивария, при однотипном кормлении, поении, условиях среды обитания и ухода, придерживаясь рекомендаций «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами» (ГОСТ 33216-2014) и «Методические рекомендации по содержанию лабораторных животных в вивариях научно-исследовательских институтов и учебных заведений» (РД-АПК 3.10.07.02-09. М.: Министерство сельского хозяйства; 2009).

При изучении стабильности 4% геля с хлоргексидином, были созданы три образца, которые были помещены в сухое, защищенное от света место на естественное старение сроком на один год. Были созданы температурные режимы: от +5 °С до +10 °С; от +10 °С до +20 °С и выше +20 °С.

Внешний вид исследуемого препарата определяли визуально, просмотром препарата в чашке Петри на фоне белой бумаги.

Осмотическую активность исследуемого препарата изучали методом диализа в сравнении с 10% раствором натрия хлорида.

Исследование антимикробной активности проводили в научно-исследовательском консультационно-диагностическом центре по птицеводству ФГБОУ ВО СПбГУВМ, методом диффузии на твердые питательные среды, в отношении референтных штаммов микроорганизмов, основных потенциальных возбудителей раневых гнойных процессов.

Исследования антимикробной активности проводились *in vitro* методом диффузии на твердые питательные среды, в отношении референтных штаммов микроорганизмов - основных потенциальных возбудителей раневых гнойных процессов: *Escherichia coli* (штамм 259222), *Staphylococcus aureus* (штамм 25923), *Pseudomonas aeruginosa* (штамм 27953), *Proteus mirabilis*. Учет антимикробной активности проводили путём замера зоны задержки роста микроорганизмов.

Изучение острой и подострой токсичности 4% геля с хлоргексидином, проводили согласно «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств» под ред. А.Н. Миронова (2012).

Для изучения острой токсичности было создано 2 группы животных, по 30 голов в каждой. Исследование проводили на крысах породы Wistar. Для этого у лабораторных животных выбривали участок, равный 70% площади поверхности тела животного. Подопытной группе в течение трех суток, два раза в день наносили исследуемый препарат, контрольной группе по аналогичной схеме наносили изотонический раствор натрия хлорида.

Изучение подострой токсичности 4% геля с хлоргексидином биглюконатом проводили на белых крысах обоих полов породы Wistar массой 160±10г, методом длительного накожного нанесения исследуемого антисептического геля. Было сформировано две группы по 30 животных. У подопытных крыс на подготовленный участок кожи ежедневно наносили исследуемый гель один раз в день на протяжении 28 дней.

В течение эксперимента проводили мониторинг клинического состояния подопытных животных. Перед проведением эксперимента и в дальнейшем с интервалом семь суток проводили массометрию. По окончании исследований, на 28 сутки от начала

применения 4% геля с хлоргексидином, выборочно (по 10 голов от группы), был произведен учет относительной массы (коэффициентов) внутренних органов.

Крыс при проведении эксперимента содержали в однотипных условиях (клетки, кормление), согласно требованиям надлежащей лабораторной практики и гуманному отношению к животным.

Возможное раздражающее действие 4% геля с хлоргексидином на кожу изучали методом накожного нанесения кроликам. Для достижения этой цели было создано две группы животных, по 10 голов в каждой. Кроликам обеих групп выстригали участок шерсти, составляющий 5% от общей поверхности тела животного. Животным подопытной группы на выстриженный участок на 4 часа наносили испытуемый препарат. Животным в контрольной группе на аналогичное время наносили физиологический раствор натрия хлорида. Учет реакции на воздействие препарата оценивали через 1 и 16 часов после однократного нанесения. Оценивали возможные функциональные нарушения кожи, характеризующиеся появлением различной степени выраженности эритемы, отека, трещин, изъязвлений, изменением температуры.

Аллергические свойства 4% геля с хлоргексидином определяли методом кожно-провокационной пробы у морских свинок. Для этой цели было создано две группы животных по 8 голов в каждой.

Для изучения ранозаживляющего действия 4% геля с хлоргексидином провели сравнительный эксперимент на модели кожной раны у крыс. Для этой цели было сформировано 3 группы крыс по 15 животных в каждой. После подготовки операционного поля с соблюдением правил асептики под наркозом животным нанесли раны диаметром двадцать миллиметров. В первой подопытной группе лечение ран осуществляли гелем, содержащим 4% хлоргексидина. Второй подопытной группе для сравнения эффективности терапии проводили мазью левомеколь, широко применяемой в ветеринарной практике. Третья группа служила контролем, в данной группе обработку раневой поверхности осуществляли изотоническим раствором натрия хлорида.

В процессе проведения эксперимента проводили анализ динамики раневого процесса, учитывая изменение диаметра раневой поверхности, характер воспаления. Фиксировали сроки полной репарации.

При проведении терапевтических мероприятий регулярно производили измерение и вычисление процента уменьшения площади раневой поверхности. На раневую поверхность накладывали метрическую шкалу, производили электронное фотографирование, полученные фотографии загружали в компьютер для дальнейшей обработки. Вычисление процента уменьшения раневой поверхности определяли по формуле (ДоценкоБ.М. с соавт., 1989):

$$\% \text{ уменьшения площади раны} = (S^{\circ} - S) / (S^{\circ}) \times 100$$

Где: S° - исходный диаметр раневой поверхности; S - площадь раневой поверхности на момент измерения.

Клинико-гематологические исследования включали в себя: подсчет форменных элементов крови - эритроцитов и лейкоцитов, определение гемоглобина. Определение основных гематологических показателей проводили на анализаторе «Micros 60». Биохимические показатели сыворотки крови определяли на анализаторе «ClimaMC15».

Перед началом хирургической обработки раневых поражений у собак производили отбор выделяемого экссудата для определения раневой микрофлоры. Отбор проб проводили стерильным тампоном на микробную обсемененность, и посев материала на селективные питательные среды. Чувствительность выделенной микрофлоры определяли методом дисков, диффузией препарата на мясо-пептонный агар. Также определяли процент штаммов, чувствительных к воздействию антимикробных средств.

Для гистологического исследования у подопытных крыс брали фрагменты кожи с захватом раны. Материал фиксировался в 10 %-ном нейтральном формалине, обезвоживался в ряде спиртов возрастающей крепости и заливался в парафин по

общепринятой методике. Срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. На препаратах оценивали наличие и выраженность воспалительного инфильтрата в дерме, выраженность процесса рубцевания и реактивные изменения эпидермиса.

Клинические испытания ранозаживляющего геля проводили на базе ветеринарных клиник «НикаВет» и «Вега». Для этой цели было сформировано две группы собак по 20 голов в каждой. Животных в группы определяли по принципу аналогов, чтобы размер раны был в диапазоне 3-4 см. Первой подопытной группе после хирургической обработки лечение осуществляли 4% гелем с хлоргексидином биглюконатом. В контрольной группе после обработки раневой поверхности лечение осуществляли мазью левомеколь.

На протяжении всего эксперимента производили мониторинг клинического состояния животных, отмечали течение раневого процесса, изменение площади раневой поверхности.

Для изучения ранозаживляющего действия нового 4% геля с хлоргексидином биглюконатом при пододерматите коров, было отобрано 30 голов крупного рогатого скота черно-пестрой голштинизированной породы в СХП «Копорье» Ленинградской области Ломоносовского района. Животных разделили на две группы по 15 голов в каждой. Были созданы идентичные условия кормления и содержания. На пораженные конечности после расчистки и антисептической обработки 1%-ным KMnO_4 , коровам подопытной группы под повязку наносили 4%-ный гель с хлоргексидином биглюконатом, животным контрольной группы применяли мазь левомеколь. Животных, находящихся в эксперименте, ежедневно подвергали клиническому осмотру, обращая внимание на положение животных в пространстве, наличие и степень хромоты. Отмечали характер воспаления, наличие припухлости, болезненности конечностей.

2.2. Результаты исследования

2.2.1. Фармацевтические исследования геля с хлоргексидином биглюконатом

В ходе фармацевтической разработки нового антисептического ранозаживляющего 4%-ного геля с хлоргексидином биглюконатом был проведен подбор оптимального качественного и количественного состава компонентов, определена антимикробная и сорбционная активность и стабильность геля.

Новый антисептический ранозаживляющий гель, содержащий в своем составе 4%-ный хлоргексидина биглюконат, представляет собой гелеобразную субстанцию светло-серого цвета, в состав которой входит хлоргексидина биглюконат, стабилизированный гидрогелем метилкремниевой кислоты.

При длительном хранении исследуемого препарата, в течение 12 месяцев, в различных температурных режимах, установлено, что никаких качественных и количественных изменений не происходило. На протяжении всего срока наблюдения препарат показывал высокую антимикробную активность, сохранял однородную гелеобразную консистенцию.

2.2.2. Изучение острой токсичности 4% геля с хлоргексидином биглюконатом

Токсикологическая оценка антисептического ранозаживляющего геля проводилась с целью выявления его безопасности как при однократном, так и длительном применении и влияния его на кожу и органы.

Проведенный эксперимент по изучению острой токсичности показал отсутствие острой токсичности у 4%-ного геля с хлоргексидином, что выражалось отсутствием падежа подопытных животных. В сравнительном анализе с контрольной группой, параметры активности, поедаемость кормов были идентичны.

2.2.3. Определение подострой токсичности 4% геля с хлоргексидином биглюконатом

На протяжении всего опыта по определению подострой токсичности, гибели подопытных животных не зафиксировано. При мониторинге за поведенческими реакциями

подопытных животных можно сделать вывод, что реакции на внешние раздражители и аппетит не отличался от контрольной группы. Выстриженные участки в период наблюдений у крыс подопытных групп равномерно заросли молодой шерстью. Достоверной разницы между подопытными и контрольными животными выявлено не было.

Не установлено изменений поведения и аппетита животных. Не отмечено различий температуры тела и живой массы в обеих группах крыс.

При патологоанатомическом вскрытии видимых нарушений во внутренних органах не обнаружено, слизистые оболочки пищеварительного тракта бледно-розового цвета без патологии. Паренхиматозные органы: печень, почки и селезенка не воспалены, без видимых патологий.

Массовые коэффициенты органов у животных, колебались в пределах контрольных значений и физиологических показателей, для данного вида животных.

В ходе исследования были определены морфологические (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, лимфоциты, моноциты, эозинофилы) и биохимические (общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, билирубин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, амилаза, глюкоза) показатели крови белых крыс в конце эксперимента.

Ежедневное нанесение на кожу крыс 4% геля на основе хлоргексидина в течение 28 дней не оказывало негативного влияния на морфологические и биохимические показатели крови белых крыс, так как все показатели в среднем не отличались от животных контрольной группы и были в пределах физиологических значений.

2.2.4. Определение раздражающего действия 4% геля с хлоргексидином биглюконатом

При изучении раздражающего действия 4% геля с хлоргексидином биглюконатом на кроликах, можно отметить незначительные колебания показателя – толщина кожной складки, в пределах 1,42% по отношению к контрольной группе. Обрабатываемые участки показали идентичное обрастание новым шерстным покровом. Различия по качеству, цвету шерсти у животных контрольной и подопытной групп выявлено не было. Проведенный эксперимент доказал отсутствие раздражающего действия экспериментального 4%-ного геля с хлоргексидином.

2.2.5. Изучение аллергизирующих свойств 4% геля с хлоргексидином биглюконатом

Изучение аллергизирующего действия нового антисептического ранозаживляющего геля, проводили на морских свинках. Первой, подопытной группе, в течение трех недель равномерно наносили на выстриженный участок кожи исследуемый гель. Контрольной группе наносили аналогичное количество стерильного вазелина. Критериями оценки аллергизирующего действия служили гиперемия кожи, отек кожи, состояние век, конъюнктивит, кератит, слезотечение, болевая реакция. Эксперимент по изучению возможного аллергического действия показал, что длительное нанесение исследуемого препарата на выстриженный участок кожи морских свинок не выявил патологических реакций кожного покрова.

2.2.6. Изучение ранозаживляющего действия на модели кожной раны у крыс

Для изучения ранозаживляющего действия 4% геля с хлоргексидином провели сравнительный эксперимент на модели кожной раны у крыс.

При исследовании ранозаживляющего действия 4%-ного геля с хлоргексидином можно отметить различную динамику репарации кожного дефекта в подопытных и контрольной группах. Существенные различия видны уже на третьи сутки. Размер раневой поверхности в контрольной группе на третий день составил 1,85 см. В группе, где лечение осуществляли мазью левомеколь, размер раневой поверхности составил 1,8 см, при терапии экспериментальным гелем размер раневой поверхности составил 1,7 см, что на 2,7 и 8,1%

меньше чем в контрольной группе. В дальнейшем можно отметить увеличение разницы показателей в подопытных группах и в контрольной, где терапия экспериментальной раны осуществлялась простой санацией изотоническим раствором натрия хлорида. Так, разница между контрольной группой и группой, где для лечения раневого дефекта применяли мазь левомеколь, на пятые сутки составила 23,52%, размер раневой поверхности составил 1,7 и 1,3 см. Более существенной оказалась разница, 41,17%, 1,7 и 1 см, между контрольной группой и группой, где для лечения применяли 4%-ный гель с хлоргексидином. Также можно отметить что стадии раневого процесса в группе где для лечения ран применяли экспериментальный гель протекают в более сжатые сроки (рисунок 1).

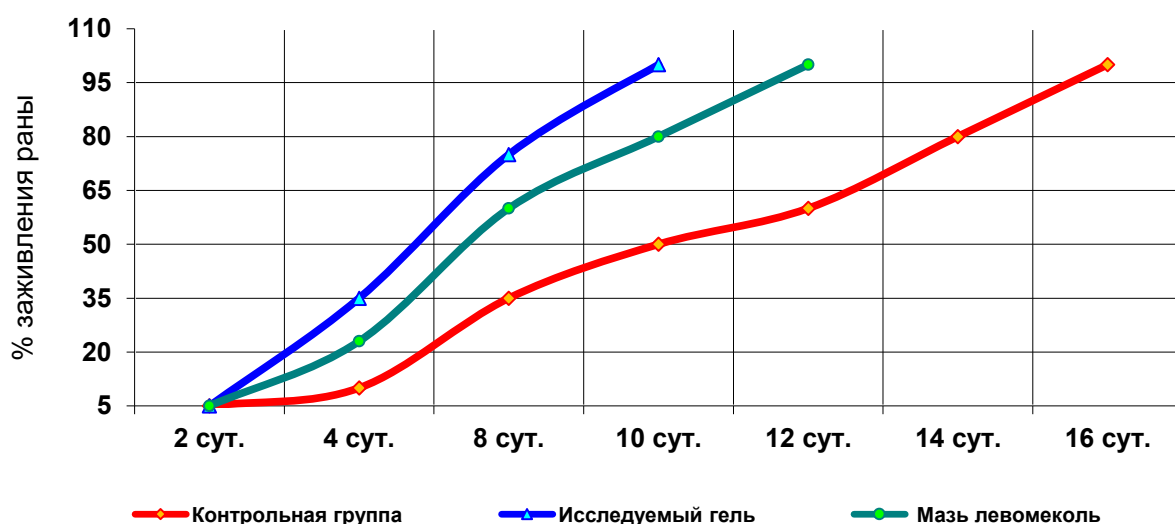


Рисунок 1 - Изменение площади раневой поверхности при применении исследуемого геля и мази левомеколь на крысах, (n=15)

Проведенный сравнительный эксперимент показал, что 4%-ный гель с хлоргексидином обладает высоким ранозаживляющим эффектом. Разница в полном заживлении раневого дефекта между гелем на основе хлоргексидина и мазью левомеколь составила 2 дня. Отличие в полной репарации кожного покрова экспериментального геля и контрольной группы достигло 6 дней.

2.2.7. Гистологические исследования ранозаживляющего действия 4%-ного геля с хлоргексидином биглюконатом на крысах

Для гистологического исследования у подопытных крыс, на которых исследовали ранозаживляющее действие 4%-ного геля с хлоргексидином биглюконатом, брали фрагменты кожи с захватом раны. В гистоматериале, взятом в начале исследования, отмечали наличие участка со струпом (рисунок 2), состоящего из эозинофильной массы с волокнистой текстурой и частично разрушенными клетками. По краям от струпа эпидермис находился в состоянии слабо выраженной дисплазии, встречались вакуолизированные клетки (рисунок 3). В дерме и между мышечными волокнами поперечно-исчерченной мышечной ткани наблюдали воспалительный инфильтрат. В области дермы под струпом наблюдали слабо выраженный диффузный инфильтрат, состоящий преимущественно из макрофагов и нейтрофилов. В некоторых срезах отдельных фрагментов дермы преобладали нейтрофилы и макрофаги, что соответствует острой фазе воспаления. В других фрагментах преобладали макрофаги, нейтрофилы отсутствовали. На третий день эксперимента эпителий под струпом находился в состоянии умеренной дисплазии, вакуолизирован, местами утолщен. Присутствовали срезы фрагментов эпидермиса с небольшим участком прилегающей соединительной ткани. Эпидермис был утолщен, за счет равномерного акантоза.

В первый день изучения гистоматериалов эпителий под струпом находился в состоянии регенерации. В глубоких слоях дермы присутствовал экссудат, характерный для острой фазы воспаления. Грануляции не обнаружены. Регенерация выражена только в эпителии. Наблюдалось острое воспаление в глубоких слоях дермы и в подкожной мускулатуре.

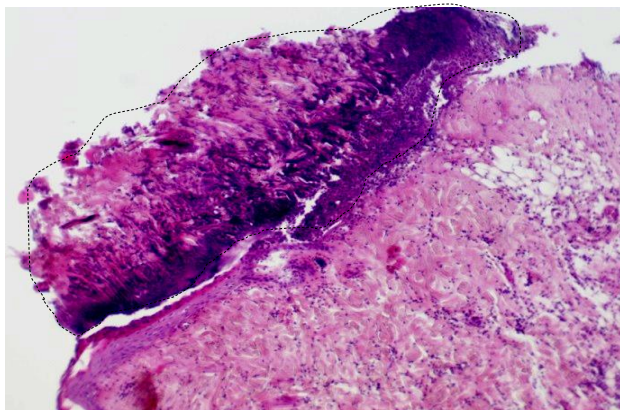


Рисунок 2 - Струп (контур), подлежащий под ним эпидермис и дерма со слабо выраженным диффузным воспалительным инфильтратом. Ув. x100. Окраска гематоксилин и эозин

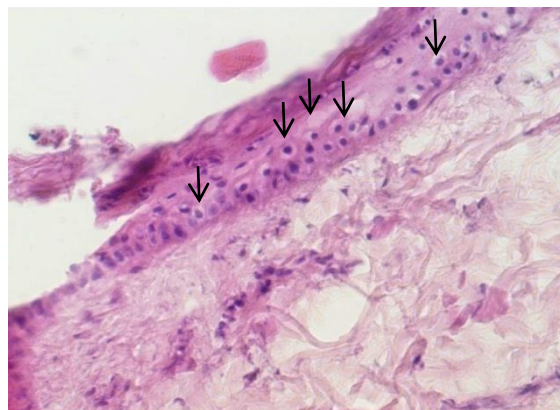


Рисунок 3 - Участок края раны. Слабовыраженная дисплазия эпидермиса и вакуолизация эпителиоцитов (стрелки). Ув. x200. Окраска гематоксилин и эозин.

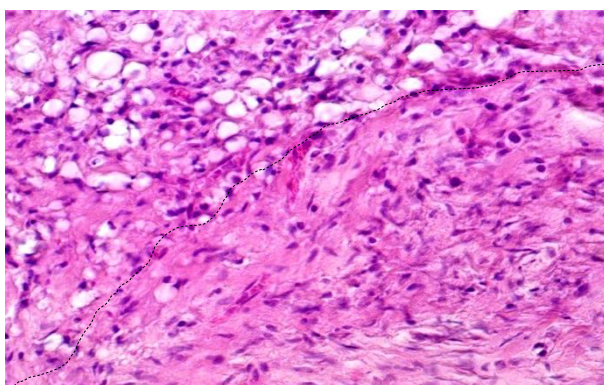


Рисунок 4 - В верхнем левом углу наблюдается высокая степень васкуляризации. В правом нижнем углу – волокнистая соединительная ткань с фибробластами (овально-вытянутые ядра клеток). Ув. x100. Окраска гематоксилин и эозин.

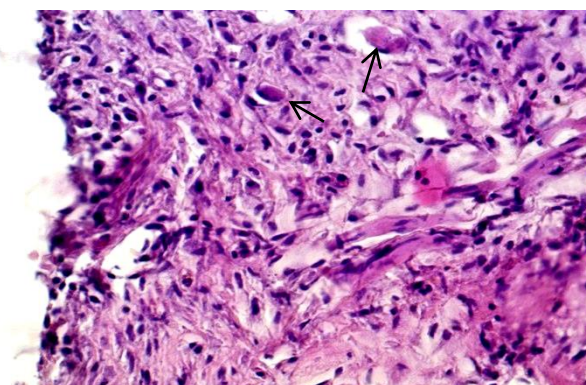


Рисунок 5 - Соединительная ткань из грубых коллагеновых волокон с большим количеством фибробластов и единичными гигантскими многоядерными клетками (стрелки). Ув. x200. Окраска гематоксилин и эозин.

На шестой день эксперимента в отдельных срезах наблюдались участки с утолщенным пролиферирующим эпидермисом, в котором был обнаружен участок дискератоза. В срезах фрагментов дермы встречались участки грануляционной ткани и образование соединительной ткани. В отдельных участках наблюдались запустевшие сосуды грануляционной ткани, скопления фибробластов и макрофагов (рисунок 4) и единичные гигантские многоядерные клетки (рисунок 5).

На заключительной стадии на гистопрепаратах мы наблюдали активно пролиферирующий эпителий, обнаруживались участки со значительным утолщением за счет акантоза и участки дискератоза; дискератоз, вероятно, связан с быстрым ростом эпидермиса. В дерме присутствовали грануляции, которые активно заменялись соединительной тканью. Макрофаги и фибробласты свидетельствовали об активной регенерации на завершающей стадии.

2.2.8. Определение раневой микрофлоры

Исследования проводились в ветеринарных клиниках «НикаВет» и «Вега» (г. Санкт-Петербург). Перед началом хирургической обработки раневых поражений у животных в подопытных и контрольных группах производился отбор проб стерильным тампоном на микробную обсемененность, и посев материала на селективные питательные среды (таблицы 1, 2).

Таблица 1 - Результаты бактериологических исследований раневой микрофлоры у собак до начала хирургической обработки раневых поражений (клиника «Вега», n=20)

Выделенная микрофлора	Исследовано проб (n=20)			
	Результат		Выделено культур	
	Подопытная группа	Контрольная группа	Кол-во	%
Staphylococcus aureus	выявлен	выявлен	7	47
Staphylococcus epidermidis	выявлен	выявлен	4	22
Pseudomonas aeruginosa	выявлен	выявлен	3	9
Proteus mirabilis	выявлен	выявлен	2	7
Enterobacter aerogenes	выявлен	выявлен	1	2
Escherichia coli	выявлен	выявлен	3	13

Таблица 2 - Результаты бактериологических исследований раневой микрофлоры у собак до начала хирургической обработки раневых поражений (клиника «НикаВет», n=20)

Выделенная микрофлора	Исследовано проб (n=20)			
	Результат		Выделено культур	
	Подопытная группа	Контрольная группа	Кол-во	%
Staphylococcus aureus	выявлен	выявлен	9	45
Staphylococcus epidermidis	выявлен	выявлен	5	25
Pseudomonas aeruginosa	выявлен	выявлен	2	12
Proteus mirabilis	выявлен	выявлен	1	5
Enterobacter aerogenes	выявлен	выявлен	1	3
Escherichia coli	выявлен	выявлен	2	10

Полученные данные позволяют сделать вывод, что гнойное воспаление раневой поверхности вызывает ассоциация условно - патогенных микроорганизмов. Существенную роль в этом процессе отводят кокковой микрофлоре, которая составляет 70%. В свою очередь на долю палочковидной микрофлоры приходится 30%.

2.2.9. Ранозаживляющее действие 4%-ного геля с хлоргексидином биглюконатом при инфицированных ранах собак

Клинические испытания ранозаживляющего геля проводили на базе ветеринарных клиник «НикаВет» и «Вега» (г. Санкт-Петербург). Животных в группах определяли по

принципу аналогов, чтобы размер раны был в диапазоне 3-4 см. В подопытных группах (n=20), после хирургической обработки лечение осуществляли 4% гелем с хлоргексидином. В контрольных группах (n=20), после обработки раневой поверхности лечение осуществляли мазью левомеколь.

Таблица 3 - Ранозаживляющее действие 4% геля с хлоргексидином биглюконатом, на собаках (M±m; n=40)

Сроки наблюдения, сутки	Размер раневой поверхности, мм	
	Подопытные группы	Контрольные группы
1	40±1,04	40±1,12
2	36,8±0,97	37,2±1,13
4	28,88±0,67	33,2±0,45
8	13,2±0,32	26,4±0,26
10	5,6±0,13	18,4±0,42
12	0	14,8±0,21
14	-	2,2±0,32
16	-	0

На протяжении всего эксперимента производили мониторинг клинического состояния животных, отмечали течение раневого процесса, изменение площади раневой поверхности. Результаты исследований представлены в таблице 3.

На 10 день в группе, где лечение осуществляли с применением 4% геля с хлоргексидином, можно было отметить окончательное заполнение площади раны грануляционной тканью, заживление раневого дефекта составило 86%. В группе, где для лечения применяли левомеколь, площадь заживления раны составила 54%.

Проведенные клинические испытания позволяют сделать вывод, что 4% гель с хлоргексидином обладает выраженным ранозаживляющим действием по сравнению с мазью левомеколь. Полное заживление раневого дефекта у собак в группе, где в качестве лечения применяли 4% гель с хлоргексидином, наступало на 12 день, а под действием мази левомеколь к 16 дню.

2.2.10. Применение 4% геля с хлоргексидином биглюконатом при лечении коров с гнойным пододерматитом

Для изучения ранозаживляющего действия нового 4% геля с хлоргексидином биглюконатом при пододерматите, было отобрано 30 голов крупного рогатого скота породы черно-пестрой голштинизированной в СХП «Копорье» Ленинградской области Ломоносовского района. Животных разделили на две группы по 15 голов в каждой. Были созданы идентичные условия кормления и содержания.

На начало лечения у коров в подопытной и контрольной группах отмечали угнетенное состояние, сильную хромоту опорного типа. При осмотре пораженных копытцев наблюдали патологические очаги, истончение рогового слоя, обильную экссудацию. Пальпацией фиксировали припухлость, сильную болезненность.

После проведения хирургической расчистки копытцев, антисептической обработки, на пораженные участки коровам подопытной группы, под повязку накладывали 4%-ный гель с хлоргексидином, контрольной группе, в свою очередь, для лечения применяли мазь левомеколь. Результаты исследований представлены в таблице 4.

Через 14 суток терапии 4%-ным гелем с хлоргексидином клиническое состояние коров значительно улучшилось. Раневой дефект заполнился грануляциями, начался рост роговой ткани. У коров контрольной группы заполнение грануляциями раневого очага происходило на 19 сутки, отмечали хромоту средней тяжести.

Полное излечение коров подопытной группы происходило на 23 сутки. Клиническое состояние животных было в пределах физиологических норм для данного вида животных. При осмотре подошва копытка была равномерно заполнена роговой тканью, животное свободно опиралось на конечность, хромота отсутствовала. Полное излечение коров в контрольной группе наступало на 28 сутки, что на пять дней дольше по сравнению с животными подопытной группы.

Таблица 4 – Сравнительная характеристика ранозаживляющего действия 4%-ного геля с хлоргексидином и мази левомеколь при гнойном пододерматите коров

Показатели	Группа животных	
	4%-ный гель с хлоргексидином	Мазь левомеколь
Количество животных	15	15
Срок очищения раневой поверхности, сут.	7	10
Длительность гранулирования, сут.	14	19
Полное заживление, сут.	23	28

В результате проведенного лечения коров с пододерматитом в подопытной и контрольной группах, можно сделать определенные выводы. В подопытной группе, где для лечения использовали 4%-ный гель с хлоргексидином, за счет высокой осмотической активности, значительно сокращались сроки фазы гидратации и перехода к фазе дегидратации. В результате полное выздоровление животных в подопытной группе происходило раньше на 5 дней, по сравнению с контрольной группой, где для лечения использовали мазь левомеколь. При лечении коров с пододерматитом важно, чтобы лекарственный препарат обладал антимикробным и, что немаловажно для ускорения лечения, сорбционным свойством. Этими эффектами, безусловно, обладает новый 4% гель с хлоргексидином.

2.2.11. Экономическая эффективность применения 4% геля с хлоргексидином биглюконатом при лечении собак с гнойными ранами и коров с гнойным пододерматитом

Существенным аспектом при создании нового лекарственного препарата является его стоимость и расчет экономической эффективности проводимого лечения.

Оценивая параметры экономической эффективности лечения собак с гнойными ранами и коров с пододерматитом, руководствовались следующей методической литературой: «Методические указания по определению экономической эффективности ветеринарных мероприятий» (2013).

Затраты на препараты и перевязочный материал, необходимые для проведения терапевтических мероприятий, рассчитывали по их рыночной стоимости. Расчет затрат труда на проведение лечебных мероприятий оценивался на значении трудозатрат в ветеринарной клинике «НикаВет» и СПК «Копорье».

Вычисление экономии трудовых и материальных затрат показало, что экономия при лечении 20 собак с гнойными ранами в ветеринарной клинике «НикаВет» 4%-ным гелем с хлоргексидином составляет 7789,6 руб., что на одну собаку составляет 389,48 руб.

Экономический эффект от проведения терапевтических мероприятий при гнойном пододерматите коров с применением 4%-ного геля с хлоргексидином составил 72060 руб. Экономический эффект от применения при пододерматите коров мази левомеколь составил 62685руб., что на 13% меньше, чем при применении 4%-ного геля с хлоргексидином (рисунок 6).

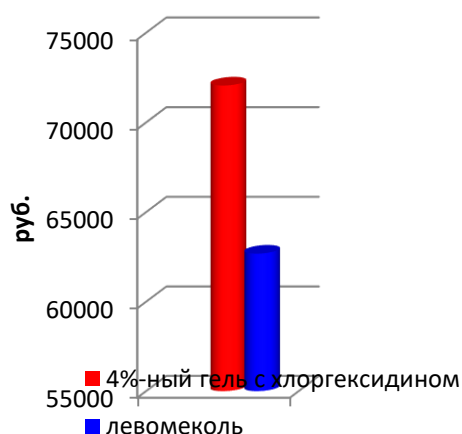


Рисунок 6 - Экономический эффект от проведенных мероприятий

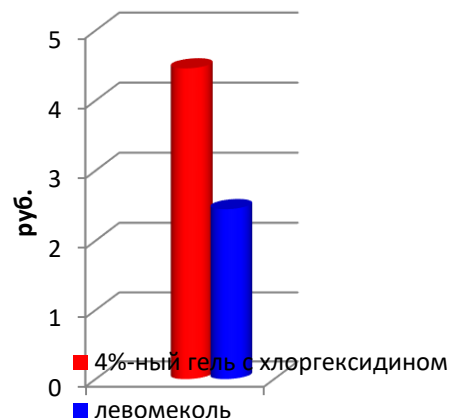


Рисунок 7 - Эффективность ветеринарных мероприятий на рубль затрат

Расчет эффективности ветеринарных мероприятий при лечении пододерматита коров 4%ным гелем с хлоргексидином на рубль затрат составила 4,46 рублей. Эффективность применения мази левомеколь на рубль затрат, при лечении гнойного пододерматита у коров составила 2,45 рублей (рисунок 7).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный нами анализ лечения инфицированных ран показал, что данная проблема остается актуальной для ветеринарных специалистов. С учетом полученных данных при выборе действующих веществ нового ранозаживляющего средства ориентировались на вещества, проявляющие широкий спектр антибактериального действия и эффективность в отношении основных возбудителей раневой инфекции, а также обладающие сорбционной активностью. Разработан новый высокоэффективный антисептический ранозаживляющий гель с 4%-ным хлоргексидином биглюконатом, применение которого обеспечивает улучшение качества лечения и сокращение его сроков. Доклиническими исследованиями на животных (крысах, кроликах, морских свинках) доказана безвредность препарата при его применении.

Выводы:

1. В результате проведенных исследований разработан и изучен оптимальный состав нового ранозаживляющего геля с хлоргексидином биглюконатом для лечения животных с повреждениями кожи, содержащий в качестве антимикробного средства 20%-ный раствор хлоргексидина биглюконата, в качестве ранозаживляющего и противовоспалительного средства масло алоэ, в качестве формообразующего и сорбционного средства полиметилсилоксанаполигидрат и камедь гуаровую при следующем соотношении компонентов, мас. %: 20%-ный раствор хлоргексидина биглюконата - 20,0; полиметилсилоксанаполигидрат - 68,0; масло алоэ - 4,0; глицерин - 4,0; камедь гуаровая - 4,0.

2. Проведенными исследованиями доказано, что стабилизированная форма хлоргексидина биглюконата в форме геля обладает стабильными свойствами при температуре от +5 до +20°C на протяжении 12 месяцев и высоким антимикробным действием. В отношении *Staphylococcus aureus* препарат активнее мази левомеколь на 14,92%; в отношении *Pseudomonas aeruginosa* на 34,64%; *Proteus mirabilis* на 21,72%.

3. Проведено изучение по степени токсичности 4% геля с хлоргексидином биглюконатом и выявлено, что он относится, по ГОСТ 12.1.007, к малоопасным веществам

(IV класс опасности). Длительное наружное применение 4% геля с хлоргексидином не вызывает изменений в поведенческих реакциях подопытных животных. Препарат не обладает раздражающим и аллергическим действиями. Гематологические и биохимические показатели крови животных при длительном применении находились в пределах физиологических значений.

4. Исследованиями выявлено, что 4%-ный гель с хлоргексидином биглюконатом обладает выраженным ранозаживляющим действием. Полное заживление раны у собак, в результате лечения 4% гелем с хлоргексидином наступало на 12 день, а под действием мази левомеколь к 16 дню. В результате проведенного лечения у коров гнойного пододерматита, полное выздоровление животных в подопытной группе происходило раньше на 5 дней, по сравнению с контрольной группой, где для лечения использовали мазь левомеколь.

5. Установлено, что при лечении гнойного пододерматита у коров, 4%-ным гелем с хлоргексидином биглюконатом, полное выздоровление наступает на 23 день, в группе, где для лечения применяли мазь левомеколь полное восстановление наступало на 28 день.

6. Экономия трудовых и материальных затрат от проведения терапевтических мероприятий при лечении ран у собак с применением 4%-ного геля с хлоргексидином биглюконатом составила 7789,6 руб. Экономический эффект от применения мази левомеколь, при пододерматите коров, составил 62685руб., что на 13% меньше, чем при применении 4%-ного геля с хлоргексидином биглюконатом. Эффективность ветеринарных мероприятий при лечении пододерматита коров 4%-ным гелем с хлоргексидином биглюконатом на рубль затрат составила 4,46 рублей, эффективность применения мази левомеколь на рубль затрат, составила 2,45 рублей.

РЕКОМЕНДАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Ветеринарной практике и животноводству рекомендуется разработанный и апробированный ранозаживляющий гель с хлоргексидином биглюконатом для лечения животных с повреждениями кожи можно рекомендовать для лечения ран домашних и сельскохозяйственных животных. Антисептический ранозаживляющий гель наносится аппликацией на пораженную часть кожи с последующим покрытием стерильной марлевой салфеткой один или два раза в сутки до полного заживления раны.

Результаты диссертационной работы можно использовать в учебном процессе, при чтении лекций, в научных исследованиях, написании монографий и учебных пособий по ветеринарии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:***Публикации в научных журналах, рецензируемых ВАК РФ:***

1. 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.
2. 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.
3. Матвеев, В.М. Производственные испытания 4% геля с хлоргексидином для лечения ран коров / В.М. Матвеев // Иппология и ветеринария. – 2018. - № 3(29). - С. 46-48

Патенты:

4. Патент РФ №2697255 от 13.08.2019. Ранозаживляющий гель с хлоргексидином биглюконатом для лечения животных с повреждениями кожи / Лунегов А.М., Барышев В.А., Матвеев В.М., опубл. в. Бюл. №23-2019, 11.08.2019-20.08.2019.

Материалы, опубликованные в других изданиях

5. Матвеев, В.М. Хлоргексидин – характеристика и перспективы применения в ветеринарной практике // В сборнике «Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии» по материалам IV-го Международного конгресса ветеринарных фармакологов и токсикологов. – СПб. – 2016. – С. 124-126.
6. Матвеев, В.М. Изучение острой и подострой токсичности нового гелевого препарата с хлоргексидином / В.М. Матвеев, В.А. Барышев, О.С. Попова // В сборнике «Актуальные проблемы ветеринарной медицины», Издательство ФГБОУ ВО СПбГАВМ. – 2017. - С. 42-44.
7. Матвеев, В.М. Изучение антимикробной активности нового гелевого препарата на основе хлоргексидина / В.М. Матвеев, В.А. Барышев, О.С. Попова // В сборнике «Актуальные проблемы ветеринарной медицины». Издательство ФГБОУ ВО СПбГАВМ. – 2018. - С. 27-29.
8. Матвеев, В.М. Исследование антибиотических средств в отношении раневой микрофлоры / В.М. Матвеев, А.М. Лунегов, В.А. Барышев // В сборнике «Актуальные проблемы ветеринарной медицины». Издательство ФГБОУ ВО СПбГАВМ. – 2019. - С. 26-29.
9. Матвеев, В.М. Сравнительный анализ применения ранозаживляющего 4% геля с хлоргексидином и мази левомеколь / В.М. Матвеев, А.М. Лунегов, В.А. Барышев // В сборнике «Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии» по материалам V-го Международного конгресса ветеринарных фармакологов и токсикологов. – СПб. – 2019. – С. 122-125.