

На правах рукописи

МАТВЕЕВ ВЛАДИМИР МИХАЙЛОВИЧ

**РАЗРАБОТКА НОВОГО АНТИСЕПТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА НА
ГЕЛЕВОЙ ОСНОВЕ**

06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата ветеринарных наук

Санкт-Петербург – 2020

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 - **Луногов Александр Михайлович**,
кандидат ветеринарных наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии и токсикологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины».

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

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

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

Защита состоится « » октября 2020 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@spbgavm.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.

Автореферат размещен на сайтах: ВАК Министерства науки и высшего образования РФ: <https://vak.minobrnauki.gov.ru> _____ 2020 г. и ФГБОУ ВО СПбГУВМ: <http://www.spbgavm.ru> _____ 2020 г.

Автореферат разослан: «__» _____ 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Логинова Ольга Александровна

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. На сегодняшний день, несмотря на сложные экономические условия, санкционную войну, сельское хозяйство в нашей стране на подъеме. Тем не менее, рост продуктивности сдерживается высоким уровнем заболеваемости животных. Из-за отсталости технического оборудования, неправильной организации содержания животных доля хирургических заболеваний среди болезней незаразной этиологии составляет 40% (Петухов В.В., 1999; Афиногенов Г.Е., 2000; Мищенко В.А., 2008; Веремей Э.И., 2004; Руколь В.М., 2012; Семенов В.Г., 2016).

Концентрация поголовья на ограниченных площадях неминуемо ведет к повышению уровня травматизма животных. Полученные травмы животных, своевременно не обработанные, обсеменяются микрофлорой, что в свою очередь может привести к обострению заболевания, удлинению сроков выздоровления и снижению продуктивности животного (Петухов В.В., 1999; Веремей Э.И., 2004; Гадзаонов С.Г., 2009; Стекольников А.А., 2009).

От своевременного и правильного выбора метода и способа лечения зависит эффективность проводимых мероприятий и исход раневого процесса. В настоящее время в арсенале ветеринарных врачей для лечения ран предложено большое количество методов лечения. В арсенале хирургов появляются новые лекарственные препараты, способы лечения. Тем не менее, вопросы 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 не соблюдения 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 свойствами, сорбционными, 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 значительный арсенал 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 патфизиологию 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 пролонгированным 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 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).

Антисептики, представленные в виде растворов, используются в основном для санации раневой поверхности. Воздействие препарата кратковременное, не позволяющее создать оптимальную концентрацию в пораженной ткани для эффективного подавления раневой микрофлоры.

Поэтому поиск пролонгированных лекарственных форм антисептиков является актуальной задачей для ветеринарной медицины.

Цель и задачи исследования. Основной целью нашей работы была разработка и изучение фармако-токсикологических свойств ранозаживляющего 4%-ного геля с хлоргексидином биглюконатом и применение его при лечении гнойных ран у собак и пододерматите коров.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

- провести разработку нового ранозаживляющего геля, содержащего хлоргексидин биглюконат и изучить его фармацевтические свойства;
- изучить антимикробное действие 4% геля с хлоргексидином биглюконатом;

- определить токсичность, раздражающие и аллергизирующие 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 гнойного пододерматита коров.

Научная новизна. Впервые детально изучены фармако-токсикологические свойства нового ранозаживляющего комбинированного препарата, содержащего в качестве действующего вещества 4% хлоргексидина биглюконат. Изучена острая и субхроническая токсичность, местно-раздражающее действие, возможные аллергизирующие свойства.

Впервые проведены клинические испытания, и установлена высокая эффективность препарата при лечении гнойных ран у собак и при гнойном пододерматите коров.

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость работы 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.

По результатам научных исследований получен патент на изобретение №2697255 «Ранозаживляющий гель с хлоргексидином биглюконатом для лечения животных с повреждениями кожи» от 13 августа 2019 года.

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 явилось изучение вопросов современной фармакокоррекции повреждений кожных покровов и глубьлежащих тканей, представленных в работе отечественных и зарубежных ученых.

При проведении исследований использовались фармако-токсикологические, гематологические, биохимические, гистологические, экономические методы, а также методы математической статистики с применением критерия достоверности по Стьюденту на ПК с использованием программного обеспечения «Microsoft Office 2016».

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. Результаты исследований доложены на ежегодных 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.).

Публикации результатов исследований. Основные положения диссертационной работы изложены в 9 печатных работах, в том числе 3 из них в журналах, входящих в перечень рекомендуемых ВАК Министерства науки и высшего образования РФ.

Личный вклад соискателя. Личный вклад соискателя состоит в непосредственном выборе направления научных изысканий, в выборе цели и постановки задач исследований. Организация проведения токсикологических, фармакологических и клинических исследований, систематика и анализ полученных результатов, формулирование выводов и практических предложений. Результаты научных исследований получены диссертантом самостоятельно или при его непосредственном участии. Соавторы научных публикаций не возражают против использования в диссертационной работе материалов совместно проведенных исследований.

Объём и структура диссертационной работы. Диссертационная работа изложена на 145 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, обсуждения полученных результатов, списка использованной литературы и приложения. Работа содержит 24 таблицы, 32 рисунка. Список литературы включает 279 наименований, в том числе 70 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 был ранозаживляющий гель, содержащий в своем составе 4%-ный хлоргексидина биглюконат, разработанный на кафедре фармакологии и токсикологии СПбГАВМ. 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.

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. Подлинность 4% геля с хлоргексидином определяли, руководствуясь методиками по определению подлинности хлоргексидина согласно ГФ Фармакопеи XIII.

Исследование антимикробной активности проводились методом диффузии на твердые питательные среды, в отношении штаммов, потенциальных возбудителей раневых гнойных процессов: Учитывали антимикробную активность путём определения зоны подавления 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 ± 10 г, 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.

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, диффузия препарата на мясо-пептонный агар. 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, обезжизнялся 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 ветеринарной клиники «НикаВет». 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, разработанного на кафедре фармакологии и токсикологии СПбГАВМ, при пододерматите коров, 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 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 (таблица 1).

Таблица 1 - Изменение площади раневой поверхности при применении 4% хлоргексидинового геля и мази левомеколь на крысах (M±m; n=15)

Группа животных	Время наблюдения, сут							Срок заживления сут.
	2	4	8	10	12	14	16	
	% заживления раны							
Контрольная группа	5	10	35	50	60	80	100	16
4% гель с хлоргексидином	5	35	75	100				10
Мазь левомеколь	5	22,5	60	80	100			12

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 1, 2), состоящим из эозинофильной массы с волокнистой текстурой и частично разрушенными клетками. Эпидермис под струпом был уплощен, без явно выраженных слоев (рисунок 2). По краям от струпа эпидермис находился в состоянии слабо выраженной дисплазии, встречались вакуолизированные клетки.

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.

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.

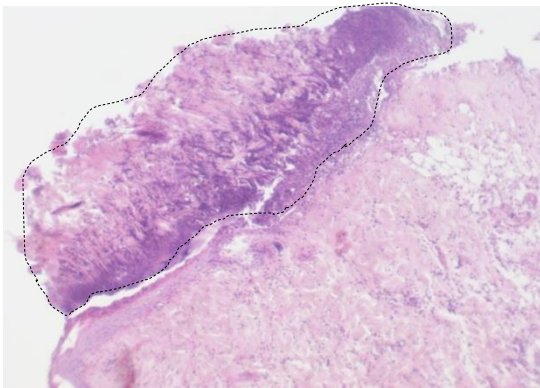


Рисунок 1 - Струп (контур), подлежащий под ним эпидермис и дерма со слабо выраженным диффузным воспалительным инфильтратом. Ув. x100. Окраска гематоксилин и эозин

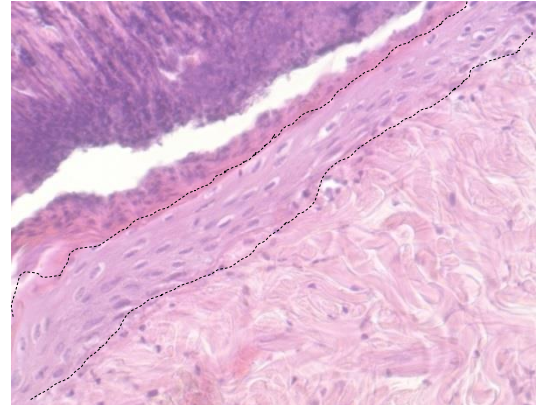


Рисунок 2 - Уплощенный эпидермис (контур) под струпом. Ув. x400. Окраска гематоксилин и эозин

На третий день эксперимента эпителий под струпом находился в состоянии умеренной дисплазии, вакуолизирован, местами утолщен. Присутствовали срезы фрагментов эпидермиса с небольшим участком прилежащей соединительной ткани. Эпидермис был утолщен, за счет равномерного акантоза.

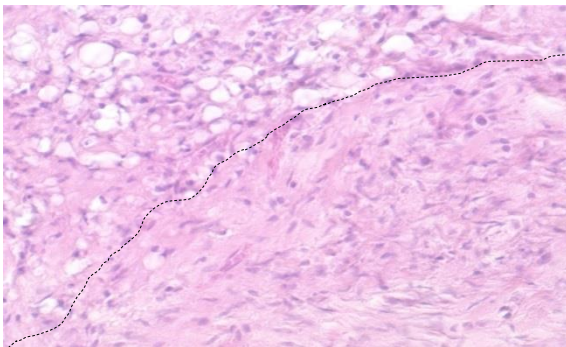


Рисунок 3 - В верхнем левом углу видны мелкие запустевшие сосуды грануляционной ткани. В правом нижнем углу – соединительная ткань с фибробластами (вытянутые клетки). Ув. x400. Окраска гематоксилин и эозин

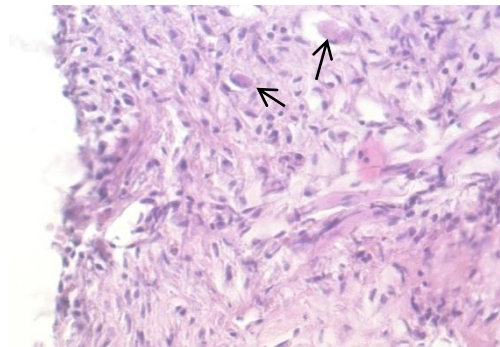


Рисунок 4 - Соединительная ткань из грубых коллагеновых волокон с большим количеством фибробластов и единичными гигантскими многоядерными клетками (стрелки). Ув. x400. Окраска гематоксилин и эозин

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 3) и единичные гигантские многоядерные клетки (рисунок 4).

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

Перед началом хирургической обработки раневых поражений у животных в подопытной (20 собак) и контрольной группах (20 собак) производили отбор выделяемого экссудата, для определения раневой микрофлоры. Производили отбор проб стерильным тампоном на микробную обсемененность и посев материала на селективные питательные среды (таблица 2).

Таблица 2 - Результаты бактериологических исследований раневой микрофлоры у собак (M±m) n=40

Выделенная микрофлора	Исследовано проб	Выделено культур	
		Кол-во	%
«Вега»			
Staphylococcus aureus	20	10	50
Staphylococcus epidermidis		6	30
Pseudomonas aeruginosa		6	30
Proteus mirabilis		2	10
Enterobacter aerogenes			
Echerichia coli		4	20
«НикаВет»			
Staphylococcus aureus	20	9	45
Staphylococcus epidermidis		5	25
Pseudomonas aeruginosa		2	10
Proteus mirabilis		1	5
Enterobacter aerogenes		1	5
Echerichia coli		2	10

Проведенные исследования на микробную обсемененность раневого содержимого подопытных животных показали, что чаще всего выделяется кокковая (Грам +) микрофлора представленная Staphylococcus aureus 45%, Staphylococcus epidermidis 25%. Грам- микрофлора представлена палочковидными Pseudomonas aeruginosa 12%, Echerichia coli 10%, Proteus mirabilis 5%, Enterobacter aerogenes 3% (рисунок 5).

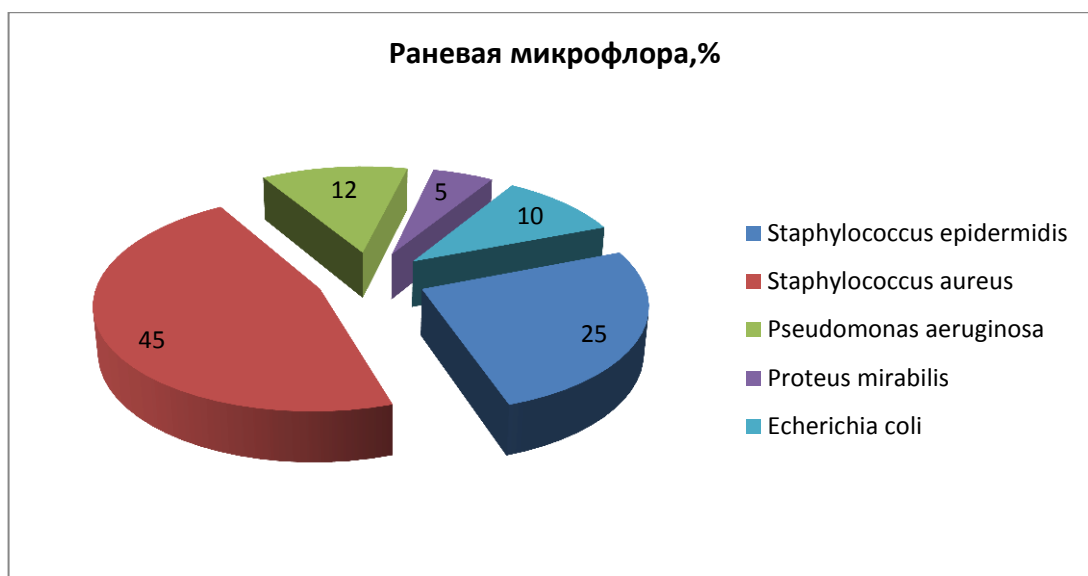


Рисунок 5 - Процентное содержание выделенной микрофлоры у собак

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

Клинические испытания ранозаживляющего геля проводили на базе ветеринарной клиники «НикаВет» и ветеринарной клиники «Вега» (Санкт-Петербург). Для этой цели было сформировано две группы собак по 20 голов в каждой. Животных в группах 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. 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. Результаты исследований представлены в таблицах 3 и 4.

Таблица 3 - Ранозаживляющее действие 4% хлоргексидинового геля на собаках ($M \pm m$; $n=40$)

Сроки наблюдения, сутки.	Размер раневой поверхности, мм	
	4% хлоргексидин гель	Контрольная группа
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

Таблица 4 - Изменение площади раневой поверхности при применении 4% хлоргексидинового геля и мази левомеколь на собаках ($M \pm m$; $n=40$)

Группа животных	Время наблюдения, сут							Срок заживления, сут.
	2	4	8	10	12	14	16	
	% заживления раны							
4% гель с хлоргексидином	8	27,8	67	86	100	-	-	12
Мазь левомеколь	7	17	32	54	63	87	100	16

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%.

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.

Проведенные клинические испытания позволяют сделать вывод, что 4% гель с хлоргексидином обладает выраженным ранозаживляющим действием по сравнению с мазью левомеколь. 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 гнойного пододерматита коров

Для изучения ранозаживляющего действия нового 4% геля с хлоргексидином 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 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 5.

Таблица 5 – 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

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 копыльца 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.

В результате проведенного лечения пододерматита у коров, 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 пододерматитов важно, чтобы лекарственный препарат обладал атимикробным и, что немало важно 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 гнойных ран у собак и при гнойном пододерматите коров

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

Оценивая параметры экономической эффективности лечения гнойных ран у собак и пододерматита коров руководствовались методикой, утвержденной Министерством сельского хозяйства [117].

Затраты на препараты и перевязочный материал, необходимые для проведения терапевтических мероприятий, рассчитывали по их рыночной стоимости. Расчет затрат труда на проведение лечебных мероприятий, оценивались на значении трудозатрат в ветеринарной клинике «НикаВет» и СПК «Копорье». Данные для проведения расчетов и полученные результаты вычисления экономической эффективности проводимых мероприятий представлены в таблицах 6, 7, 8, 9.

Таблица 6 - Затраты на ветеринарные мероприятия и приобретение препаратов при лечении ран у собак

Показатель	Группы животных	
	Подопытная группа	Контрольная группа
Стоимость медикаментов, используемых при лечении ран у собак		
4%Гель с хлоргексидином 40млцена руб.	100	-
Левомеколь 40мл	-	119,44
0,05% раствор хлоргексидина 100мл	16,56	16,56
Бинт стерильный	14	14
Расход медикаментов на одно животное		
4%Гель с хлоргексидином 40мл цена .	20мл	-
Левомеколь 40мл	-	32мл
0,05% раствор хлоргексидина 100мл	100мл	160мл
Бинт стерильный	10	16
Затраты на медикаменты в руб. на одно животное		
4%Гель с хлоргексидином 40мл	50	-
Левомеколь 40мл	-	95,55
0,05% раствор хлоргексидина 100мл	16,56	26,49
Бинт стерильный	140	224
Итого	206,56	346,04

Таблица 7 - Затраты на оплату труда ветеринарных специалистов

Показатели Категории работников	Количество работников	Стоимость часа работы руб	Количество обработок	Время, затраченное на лечение раны, ч.	Затраты на оплату труда, руб.
Лечение ран 4% гелем с хлоргексидином					
Ветеринарный врач	1	250	10	3	625
Лечение ран мазью левомеколь					
Ветеринарный врач	1	250	16	4	1000

Затраты на ветеринарные мероприятия и медикаменты из расчета на одно животное:

3 в (гель с хлоргексидином) = 206,56 руб. + 625 руб. = 831,56 руб.

3 в (левомеколь) = 346,04 руб. + 1000 руб. = 1346,04 руб.

Экономия трудовых и материальных затрат в результате применения эффективных лекарственных средств

$$\mathcal{E}_3 = [(C_1 + E_n \times K_1) - (C_2 + E_n \times K_2)] \times A$$

Где: $C_{1,2}$ – текущие производственные затраты на ветеринарные мероприятия в расчете на одно животное;

E_n – нормативные коэффициенты эффективности капитальных вложений, равный 0,15;

$K_{1,2}$ – удельное капитальное вложение на единицу работы;

A – объем ветеринарной работы.

$$\mathcal{E}_3 = [(1346,04 + 0,15 \times 0) - (831,56 + 0,15 \times 0)] \times 20 = 10289,6 \text{ руб.}$$

Вычисление экономии трудовых и материальных затрат показало, что экономия при лечении ран у 20 собак 4%-ным гелем с хлоргексидином составляет 10289,6 руб., что на одну собаку составляет 514,48 руб.

Таблица 8 - Затраты на ветеринарные мероприятия и приобретение медикаментов при лечении гнойного пододерматита у коров

Показатель	Группы животных	
	Подопытная группа	Контрольная группа
Стоимость медикаментов используемых при лечении гнойного подерматита коров		
4%Гель с хлоргексидином 40мл цена руб.	96	-
Левомеколь 40мл		119,44
Перманганат калия 40% 10г	53	53
Бинт стерильный	14	14
Расход медикаментов на одно животное		
4%Гель с хлоргексидином 40мл цена .	100мл	-
Левомеколь 40мл	-	125мл
Перманганат калия 40% 10г	20мл	250мл
Бинт стерильный	18	24
Затраты на медикаменты в руб. на одно животное		
4%Гель с хлоргексидином 40мл	96	-
Левомеколь 40мл	-	373
Перманганат калия 40% 10г	53	106
Бинт стерильный	252	322
Итого	401	801

Таблица 9 - Затраты на оплату труда ветеринарных специалистов

Показатели Категории работников	Количество работников	Стоимость часа работы руб	Количество обработок	Время затраченное на лечение раны, ч.	Затраты на оплату труда, руб.
Лечение ран 4% гелем с хлоргексидином					
Ветеринарный фельдшер	1	112,5	20	6	675
Лечение ран мазью левомеколь					
Ветеринарный фельдшер	1	112,5	25	8	900

Затраты на ветеринарные мероприятия и медикаменты из расчета на одно животное:

$$З_{в} (\text{гель с хлоргексидином}) = 401 \text{ руб.} + 675 \text{ руб.} = 1076 \text{ руб.}$$

$$З_{в} (\text{левомеколь}) = 801 \text{ руб.} + 900 \text{ руб.} = 1701 \text{ руб.}$$

Ущерб от снижения продуктивности животных.

При заболевании пододерматитом коров наблюдается снижение молочной продуктивности, потери могут достигать 10-20%. При расчете ущерба снижения продуктивности исходили из данных по лактации в СХП «Копорье» которые составляют 10% годового удоя, и при удое за 305 дней лактации - 4200кг составили: $10 \times 4200 / 100 = 420\text{кг}$.

$$У = Мб \times Кп \times Ц$$

где: У - ущерб от снижения продуктивности, руб.;

Мб - количество больных животных;

Кп-удельная величина потерь на одну условную голову, руб.;

Ц, - закупочная цена, руб.

$$У = 15 \times 420 \times 14 \text{ руб} = 88200 \text{ руб.}$$

Экономический эффект от проведенных мероприятий

$$Э_{в} = П_{у} - З_{в}$$

Где:

Э_в - величина экономического эффекта от проведения ветеринарных мероприятий, руб.;

П_у- предотвращенный экономический ущерб, в результате проведения ветеринарных мероприятий, руб.;

$$Э_{в} (\text{гель}) = 88200 - 16140 = 72060 \text{ руб.}$$

$$Э_{в} (\text{левомеколь}) = 88200 - 25515 = 62685 \text{ руб.}$$

Эффективность ветеринарных мероприятий на рубль затрат

$$Э = \frac{Э_{в}}{З_{в}}$$

Где:

Э_в - величина экономического эффекта от проведения ветеринарных мероприятий, руб.;

З_в - затраты на ветеринарные мероприятия и приобретение медикаментов.

$$Э (\text{гель}) = 72060 / 16140 = 4,46$$

$$Э (\text{левомеколь}) = 62685 / 25515 = 2,45$$

Экономический эффект от проведения терапевтических мероприятий при гнойном пододерматите коров с применением 4%-ного геля с хлоргексидином составил 72060руб. 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).

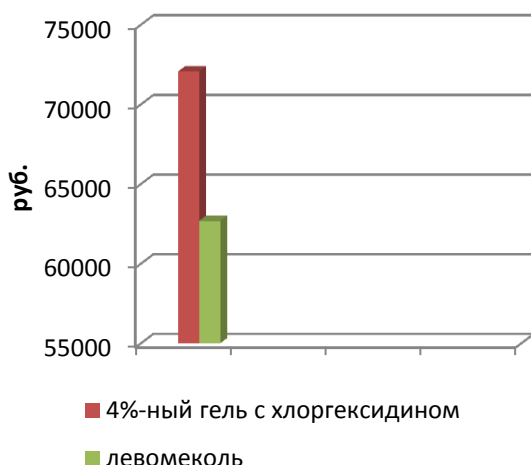


Рисунок 6 - Экономический эффект от проведенных мероприятий



Рисунок 7 - Эффективность ветеринарных мероприятий на рубль затрат

Эффективность 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, составила 2,25 рублей (рисунок 7).

ВЫВОДЫ

1. Разработан новый ранозаживляющий гель, содержащий 4% хлоргексидина биглюконат. 4%-ный гель с хлоргексидином биглюконатом обладает стабильными свойствами при температуре от +5 до +20°C на протяжении 12 месяцев. Доказано, что стабилизированная форма хлоргексидина биглюконата в форме геля обладает высоким антимикробным действием. Так, в отношении *Staphylococcus aureus* препарат активнее мази левомеколь на 14,92%; в отношении *Pseudomonas aeruginosa* на 34,64%; *Proteus mirabilis* на 21,72%.

2. По степени токсичности 4% гель с хлоргексидином биглюконатом относится, по ГОСТ 12.1.007, к малоопасным веществам (IV класс опасности). Длительное нанесение 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.

3. 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.

4. При лечении гнойного пододерматита у коров, 4%-ным гелем с хлоргексидином биглюконатом, полное выздоровление наступало на 23 день, в группе, где для лечения применяли мазь левомеколь полное восстановление наступало на 28 день. Экономический эффект от проведения терапевтических мероприятий при гнойном пододерматите коров с применением 4%-ного геля с хлоргексидином биглюконатом 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 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 2,25 рублей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

1. 4% гель с хлоргексидином 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.

2. 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., опубли. 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.