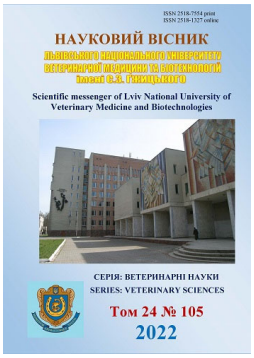

Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.32718/nvlvet10511
https://nvlvet.com.ua/index.php/journal

UDC 619:615.11:616-001.4

The antiseptic activity of the drug, based on sodium hypochlorite in experimental and spontaneously infected wounds in animals

M. P. Soltys[1]✉, H. V. Rudyk[2], O. M. Brezvyn[2], V. M. Hunchak[1], B. V. Gutyj[1], A. V. Hunchak[3], R. O. Vasiv[1]

[1]*Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, Ukraine*
[2]*State Scientific-Research Control Institute of Veterinary Medicinal Products and Feed Additives, Lviv, Ukraine*
[3]*Institute of Animal Biology of NAAS, Lviv, Ukraine*

Article info

Received 21.01.2022
Received in revised form 22.02.2022
Accepted 23.02.2022

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, Pekarska Str., 50, Lviv, 79010, Ukraine.
Tel.:+38-067-323-51-40
E-mail: soltysmaria88@gmail.com

State Scientific-Research Control Institute of Veterinary Medicinal Products and Feed Additives, Donetska Str., 11, Lviv, 79019, Ukraine.

Institute of Animal Biology of NAAS, V. Stus Str., 38, Lviv, 79034, Ukraine

Soltys, M. P., Rudyk, H. V., Brezvyn, O. M., Hunchak, V. M., Gutyj, B. V., Hunchak, A. V., & Vasiv, R. O. (2022). The antiseptic activity of the drug, based on sodium hypochlorite in experimental and spontaneously infected wounds in animals. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 24(105), 73–82. doi: 10.32718/nvlvet10511

Sodium hypochlorite is the active ingredient in the antiseptic "Vitosept". The pharmacological activity of the newly created drug is due to Oxygen, which is released in the active state by the decomposition of unstable hydrochloric acid into hydrochloric acid. A study of the antiseptic effect of the drug Vitosept, conducted on a model of stencil wounds in laboratory rats, found that the speed of healing and reducing the area of skin damage in animals was not inferior to the effectiveness of the comparison drug "Dioxisol-Darnytsia". According to the obtained results, the latter's use is more appropriate in the first phase of the wound process. In contrast, the use of "Vitosept" in the second and third phases provided acceleration of the formation of mature granulation tissue. In the experimental wounds, proliferative processes were accelerated, and connective tissue was formed with the appearance of a soft scar. The efficacy of Vitosept in the treatment of spontaneously infected wounds has been studied in dogs. For three days from the beginning of treatment in dogs, the general condition improved, body temperature decreased to 38.6 ± 0.3 °C, heart rate was 74 ± 0.6 beats/min, respiratory movements 16 ± 0.4. Positive changes were also observed in the study of wounds. Significant changes in the condition of the injuries were found on the 5th day from the start of treatment. During this period, the general condition of the animals returned to normal, body temperature, heart rate, and respiration was within physiological values. In the dogs of the experimental group, Vitosept showed a slowing of the inflammatory reaction, which was manifested by a decrease in swelling and a reduction in local temperature. The pain was still partially preserved. The amount of purulent exudate decreased significantly. The surfaces of the torn and torn wounds were covered with a small amount of exudate of liquid consistency with detritus impurities, the pH of the wound medium was 6.8 ± 0.1. The surface of the cut wounds was unevenly covered with bright red granulation tissue. At the final stage of healing, both concentric scarring and planar epithelialization were observed. In most cases, in animals of the experimental group, there was concentric scarring, which ended in the formation of a relatively small scar. And only large wounds are healed by planar epithelialization, i.e., the appearance of a wide epithelial rim. In the case of infected wounds in dogs, the drug "Vitosept" compared to animals in the control group normalized morphological and biochemical parameters of blood – erythrocyte count, hemoglobin, blood protein, and its fractions aminotransferase activity in serum. There was a normalization of the values of the leukogram, which indicated the rehabilitation processes in the whole body. As a result of studying the therapeutic efficacy of Vitosept, it was found that its topical application, on average, by 3–4 days accelerated the healing process with the formation of mature granulation tissues and epithelialization in dogs with infected wounds and provided asepsis and normalization of the studied indicators in the recovery process.

Key words: *rats, dogs, Vitosept, Dioksizol-Darnytsia, blood, therapy.*

Антисептична активність препарату на основі натрію гіпохлориту за експериментальних та спонтанно інфікованих ран у тварин

М. П. Солтис[1]✉, Г. В. Рудик[2], О. М. Брезвин[2], В. М. Гунчак[1], Б. В. Гутий[1], А. В. Гунчак[3], Р. О. Васів[1]

[1]*Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького, м. Львів, Україна*
[2]*Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів та кормових добавок, м. Львів, Україна*
[3]*Інститут біології тварин НААН, м. Львів, Україна*

Натрію гіпохлорит є діючою речовиною антисептичного засобу "Вітосепт". Фармакологічна активність новоствореного препарату обумовлена Оксигеном, який виділяється в активному стані за розпаду нестійкої хлорнуватої кислоти на хлористоводневу. За дослідження антисептичної дії препарату Вітосепт, проведеного на моделі трафаретних ран у лабораторних щурів, з'ясовано, що він за швидкістю загоєння та зменшенням площі ушкодження шкіри у тварин не поступався ефективності препарату порівняння "Диоксизоль-Дарниця". Відповідно до отриманих результатів застосування останнього є доцільнішим у першій фазі перебігу ранового процесу, тоді як використання Вітосепту у другій та третій фазах забезпечувало пришвидшення утворення зрілої грануляційної тканини. В експериментальних ранах прискорювались проліферативні процеси та формувалась сполучна тканина з утворенням м'якого рубця. З'ясування ефективності Вітосепту за лікування спонтанно інфікованих ран проведено на собаках. Встановлено, що уже на 3 добу від початку лікування у собак загальний стан покращувався, температура тіла знизилась до 38,6 ± 0,3 °С, пульс становив 74 ± 0,6 уд./хв, дихальні рухи 16 ± 0,4. Позитивні зміни відзначалися і при дослідженні ран. Суттєві зміни стану ран встановлені на 5 добу від початку лікування. На цей період загальний стан тварин нормалізувався, температура тіла, частота пульсу та дихання були в межах фізіологічних величин. У собак дослідної групи за дії Вітосепту встановлено сповільнення запальної реакції, що проявлялось зменшенням припухлості та зниженням місцевої температури. Болючість ще була частково збережена. Значно зменшилась кількість гнійного ексудату. Поверхні рвано-кусаних та рвано-забитих ран були покриті невеликою кількістю ексудату рідкої консистенції з домішками детриту, pH середовища ран 6,8 ± 0,1. Поверхня різаних ран була нерівномірно вкрита яскраво-червоною грануляційною тканиною. На завершальному етапі загоєння, спостерігалось як концентричне рубцювання, так і площинна епітелізація. У тварин дослідної групи у більшості випадків вираженим було концентричне рубцювання, що закінчувалось утворенням порівняно невеликого рубця. І тільки великі за площею рани загоювалися шляхом площинної епітелізації, тобто утворенням широкого епітеліального обідка. За умови інфікованих ран у собак, при застосуванні препарату "Вітосепт", порівняно з тваринами контрольної групи, швидше нормалізувались морфологічні та біохімічні показники крові – кількість еритроцитів, вміст гемоглобіну крові, рівень загального білка і його фракцій та активність амінотрансфераз у сироватці крові. Наступала нормалізація величин показників лейкограми, що вказувало на реабілітаційні процеси в цілому організмі. В результаті вивчення терапевтичної ефективності препарату Вітосепт встановлено, що його місцеве застосування, в середньому на 3–4 доби пришвидшувало процес загоєння з утворенням зрілих грануляційних тканин та епітелізацією у собак із інфікованими ранами та забезпечувало асептичність його протікання та нормалізацію досліджуваних показників у процесі одужання.

Ключові слова: *щури, собаки, Вітосепт, Диоксизоль-Дарниця, кров, терапія.*

Вступ

Лікування хворих тварин з рановою патологією, особливо, за ускладнених форм, поєднує комплекс заходів, мета яких полягає в забезпеченні безпосереднього впливу на збудника хвороби та макроорганізм (Singh et al., 2013; Shao et al., 2017).

Упродовж останніх десятиліть розроблено методи, при яких лікування гнійних ран включає не тільки розкриття, санацію та дренування гнійного осередку, а й забезпечує активний осмос, покращення мікроциркуляції та зменшення больового синдрому (Bystrov et al., 2017).

В основі патогенезу гнійно-запального процесу лежать імуносупресивні механізми, дія яких призводить до імунодефіцитного стану, що ускладнює перебіг захворювання (Oborin et al., 2020). Таким є зниження активності бактерицидних систем нейтрофілів, втрата білка, зростаюча інтоксикація організму продуктами, що надходять у кров із вогнища запалення та блокада ними рецепторного апарату. У цьому контексті слід згадати протеолітичні ензими (трипсин, хімотрипсин, хімопсін, террилитин), що застосовуються за лікування ран. Вони не є антисептиками, але, лізуючи нежиттєздатні тканини, сприяють швидкому очищенню ран і позбавляють мікробні клітини поживних речовин. Змінюючи середовище "проживання" мікробів і діючи на їх оболонку, протеолітичні ензими роблять клітину більш чутливою до дії антибіотиків та інших хіміотерапевтичних речовин (Nicholson et al., 2002; Schlichting & McCollam, 2007).

Наявність в ранах надзвичайно різноманітної мікрофлори, різні їх асоціації роблять дуже проблематичним, а інколи і неможливим адресний підбір відповідних антибіотичних препаратів, що знижує ефективність антисептичної терапії (Cooper, 1991). Рана створює широкі ворота для проникнення у тваринний організм чужорідних антигенів, багато з яких є потенційно загрозливими для життя і супроводжуються вираженим запаленням. У лікуванні ран актуальним є протидія рановій інфекції, зменшення інтенсивності запалення і стимулювання ранового загоєння (Beal et al., 2000; Amimoto, 2006).

Проблема лікування ран, в тому числі інфікованих, впродовж багатьох років залишається в числі особливо актуальних. За виникнення у тварин відкритих ушкоджень шкіри і шкірного покриву загоєння ран, зазвичай, відбувається із розвитком гнійно-некротичних процесів, оскільки захистити рану від контамінації мікрофлорою практично не можливо.

Серед основних принципів лікування таких ран, як правило, є локалізація гнійного вогнища, запобігання його генералізації, проведення асептики рани, звільнення її від шкірно-некротичних мас, відновлення структури і функції уражених тканин (Brown et al., 1997; Dreifke et al., 2015).

Роль антисептичної терапії за ранової інфекції переоцінити дуже важко. Однак, необхідно враховувати, що більшість протимікробних засобів за контакту з раною спричиняють загибель наявної в ній мікрофлори, але одночасно вони пригнічують ріст грануляційної тканини і таким чином сповільнюють процес загоєння ран (Abayev, 2006).

У практиці ветеринарної медицини в якості антисептика часто використовують Йод, який і нині не втратив свого значення (Gutyj et al., 2018). Однак, зазвичай його застосовують у комплексі з поверхневоактивними речовинами, так званими йодофорами, до яких відносяться йодинол, йодонатон, йодолан, йодопірон тощо. Наші попередні дослідження показали позитивні результати бактерицидної і антисептичної дії препарату "Вітосепт" на основі розчину натрію гіпохлориту, який володіє універсальним спектром антимікробної дії і є нешкідливим для організму тварин. У результаті електролізу утворюються сполуки, які розкладаються без утворення токсичних речовин, їх можна успішно використовувати для знешкодження зовнішніх покривів.

Враховуючи викладене вище **метою** подальших досліджень було з'ясування ефективності препарату "Вітосепт" у практиці ветеринарної медицини за умов лікування ран різної етіології.

Матеріал і методи досліджень

Дослідження проведено в два етапи. На першому з них на моделі трафаретних ран у щурів вивчали антисептичну дію препарату "Вітосепт", у порівнянні з препаратом аналогом "Диоксизоль-Дарниця", а на другому – з'ясовували протимікробну дію Вітосепту за спонтанно інфікованих уражень шкіри та ран у собак.

Експериментальні дослідження проводили із дотриманням вимог Закону України № 3447 – IV від 21.02.06 р. "Про захист тварин від жорстокого поводження" та відповідно до основних принципів "Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та наукових цілей" (Страсбург, 1986), декларації "Про гуманне ставлення до тварин" (Гельсінкі, 2000) і Національного конгресу з біоетики "Загальні етичні принципи експериментів на тваринах" (Київ, 2001).

Дослід з використанням лабораторних тварин проведено на 18-ти білих щурах (самках) масою 180,0 – 200,0 г, розділених на контрольну і 2 дослідні групи по шість тварин у кожній.

Модельовану патологію відтворювали згідно з методичними рекомендаціями Державного фармакологічного центру Міністерства охорони здоров'я України з доклінічного вивчення лікарських засобів. Модель рани створювали наступним чином: під кетаміновим знечуленням (40 мг/кг м.т.) на спині у тварин, після зняття шерстного покриву, при дотриманні правил асептики і антисептики, вирізали ділянку шкіри з підшкірною основою і поверхневою фасцією. Поверхня рани в усіх дослідних тварин була однаковою і складала за шаблоном 20 × 20 мм. Після відтворення ранового процесу ушкоджені ділянки шкіри залишали відкритими. Контрольна група тварин залишалася нелікованою впродовж усього досліду; І-шу дослідну групу тварин обробляли препаратом Вітосепт; ІІ-гу – розчином Диоксизоль-Дарниця з подібною фармакологічною дією. Параметрами ранозагоювальної дії слугували показники зменшення площі ран (мм^2) та швидкість загоєння ранових дефектів (доба). Модельовані рани у тварин І та ІІ груп обробляли щоденно до повного загоєння ран у щурів. У процесі дослідження визначали такі характеристики, як ступінь зрілості грануляцій та швидкість епітелізації поверхні рани. Для визначення контрактації країв рани на плівку наносили контури краю наростаючого епітелію і визначали площу, обмежену відповідним контуром за допомогою міліметрового паперу. На підставі зменшення площі через певні проміжки часу вираховували швидкість епітелізації та швидкість контрактації країв рани. Вимірювання проводили на 3-тю, 5-ту, 7-му, 9-ту, 11-ту, 13-ту та 15-ту доби. У ці терміни вимірювали площу ран та вираховували швидкість загоєння за формулою:

$$V = 100 \times (S_o - S_t)/S_o,$$

де S_o – початкова площа рани, мм^2;

S_t – площа рани в день вимірювання, мм^2.

Дослідження антисептичної дії Вітосепту проведено також на 20 собаках, які надходили у клініки ветеринарної медицини м. Львова з інфікованими ранами. За цей період у собак були поставлені наступні діагнози: різані рани – 6, рвані рани – 6, комбіновані рани – 8.

У хворих собак досліджували кількісний і якісний склад мікрофлори ранового вмісту, визначали її чутливість до офлоксацину, порівняно з хлортетрацикліном, стрептоміцином і гентаміцином.

Першу групу собак (10 тварин) лікували 0,1 % розчину фурациліну (контрольні), а другу – (10 тварин) – препаратом Вітосепт (дослідні тварини). Загальні принципи обробки ран у собак обох груп були аналогічними, згідно з вимогами хірургічної практики. У випадках розвитку септичного процесу тваринам контрольної групи внутрішньом'язово вводили хлортетрацикліну гідрохлорид – (10 мг/кг м.т.), а тваринам дослідної групи – офлоксацин у дозі 10 мг/кг з димексидом (2 мг/кг маси тіла).

Характер і ступінь складності патології, етіологія ран та тривалість травматичних пошкоджень (не більше 2–3 діб від моменту одержання травми) у тварин обох груп були подібними. Всі тварини мали власників і утримувалися в домашніх умовах.

Перед лікуванням проведено ретельне дослідження загального стану собак та місцевого патологічного процесу. Залежно від ступеня важкості поранення проводили місцеве знеболювання тканин навколо рани 2 % розчином лідокаїну або ж застосовували

загальне знеболювання, використовуючи кетамін – ксилазиновий наркоз із попередньою премедикацією 0,1 % розчином атропіну сульфату.

Первинну обробку ушкоджених тканин та шкіри у тварин дослідної і контрольної груп проводили за однією методикою. Закривши поверхню рани стерильним тампоном, змоченим перекисом водню, навколо вистригали або виголювали шерсть, а шкіру асептизували 5 % спиртовим розчином йоду. Після знеболювання тканин рани видаляли змертвілі та нежиттєздатні тканини, згустки крові та сторонні тіла. Для забезпечення відтоку гнійного ексудату розсікали кишені, після чого рану промивали 3 % розчином гідрогену пероксиду і висушували стерильним тампоном.

Подальше лікування проводили з урахуванням патогенезу ранового процесу і його стадій. У собак дослідної і контрольної груп лікування дещо відрізнялось. Так, у 10-ти собак дослідної групи рани промивали розчином препарату Вітосепт та накладали бинтову пов'язку товщиною 8–10 шарів змочену препаратом. При глибоких ранах порожнину заповнювали дренажем, просоченим досліджуваним розчином. Пов'язку залишали на добу. У випадках, коли вона ставала надто просоченою ексудатом, її змінювали двічі на добу, щоб рана повністю звільнилася від некротизованих тканин. У перші 2–3 доби (перша фаза загоєння) досліджуваний антисептичний засіб застосовували 1 раз на добу після попереднього зрошення рани, а в подальшому (друга фаза загоєння) розчин наносили через добу з метою профілактики вторинного інфікування рани.

Для лікування спонтанних ран у собак контрольної групи застосовували методику загальноприйнятого і найбільш використовуваного способу. Після хірургічної обробки у першу фазу ранового процесу поверхню рани зрошували 0,1 % розчином хлортетрацикліну та припудрювали порошком хлортетрацикліну, накладали бинтову пов'язку, просочену 0,1 % розчину фурациліну. У процесі лікування досліджували загальний стан тварини та рани, морфологічні та біохімічні показники крові. Визначали швидкість загоєння ран та загальне видужання хворих тварин. Для поглибленого вивчення ефективності лікування, при надходженні собак у клініку та протягом всього періоду лікування, проводили морфологічні і біохімічні дослідження крові загальновизнаними методами (Vlislo, 2012).

Показники швидкості загоювання ран є відносними і дають можливість характеризувати динаміку перебігу ранового процесу, незалежно від різниці величини площі рани. Для встановлення достовірних відмінностей при аналізі числових показників були застосовані методи варіаційної статистики з використанням прикладного пакету Statsoft Statistica 6,0 for Windows.

Оскільки, загоєння рани залежить від швидкості виповнення дефекту рани грануляційною тканиною, швидкості контрактації країв і епітелізації поверхні для постійного контролю за процесом її загоєння проводили планіметричні дослідження методом Е. В. Кулешової та К. В. Поворинської.

Результати досліджень

У всіх дослідних тварин після нанесення травми утворилися рани з вираженими запальними змінами навколишніх тканин (табл. 1). Вони супроводжувалися гнійно-некротичними ураженнями шкіри і м'яких тканин. Загоєння проходило за типом репаративного запалення у три фази: деструктивна, відновлююча і рубцювання та епідермізація. Хоча між окремими фазами немає різкої межі, проте перехід від одної фази до іншої відбувався поступово і кожна з них мала свої морфологічні та біохімічні особливості, що вимагало відповідного лікування ранового процесу.

Таблиця 1

Динаміка зміни площі рани у процесі загоєння на моделі трафаретних ран у щурів, (M ± m; n = 6)

Доба	Контроль, S, мм^2	I – "Вітосепт" 300 мг/л; S, мм^2	II – "Диоксизоль-Дарниця", S, мм^2
3	233,6 ± 16,2	239,6 ± 9,22*	237,5 ± 9,34*
5	167,1 ± 44,5	163,8 ± 19,2	164,6 ± 23,4*
7	127,4 ± 44,5	123,17 ± 9,41*	125,8 ± 4,21*
9	70,3 ± 3,57	25,33 ± 5,4*	26,0 ± 5,16*
11	18,6 ± 8,0	3,0 ± 1,28*	2,52 ± 1,51*
13	4,83 ± 2,9	–	–
15	1,45 ± 0,9	–	–

Примітка: * – P < 0,05 відхилення достовірне по відношенню до контрольної патології

На 3 добу після травми у всіх тварин контрольної групи в рановому дефекті домінували зміни некротично-запального характеру. Майже ⅔ об'єму дефекту займав фібринозно-лейкоцитарний шар, під яким розташовувався шар дуже незрілої грануляційної тканини.

На 5 добу досліду лише у 50 % щурів контрольної групи, грануляційна тканина, яка виповнювала дефект, мала зріліший характер, ніж у попередній термін. У цей же час у тварин I групи (під впливом розчину Вітосепт) (рис. 1) та II групи (під впливом розчину Диоксизоль-Дарниця) встановлено пришвидшення процесу загоєння та вірогідне зменшення площі трафаретних ран (табл. 1).

Динаміка швидкості загоєння рани на моделі трафаретних ран у щурів представлена в таблиці 2.

На 9 добу лікування час загоєння ран у тварин, яких лікували Вітосептом та Диоксизолем-Дарниця перевищував, відповідно, час загоєння у тварин контрольної групи у 1,08 та 1,03 рази. У більшості щурів контрольної групи новоутворена тканина, що запов-

нювала рановий дефект, ще не мала виразних ознак новоутворення.

Слід зауважити, що у тварин, лікованих розчином препарату "Вітосепт" (I група) процес загоєння рани у період із 7 по 9 доби дещо відрізнявся від тварин II дослідної групи. Зокрема, спостерігали очищення рани від гнійно-некротичних мас та утворення молодої грануляційної тканини (рис. 2). Водночас у тварин II дослідної групи спостерігалася сухість рани з наступним її розтріскуванням.

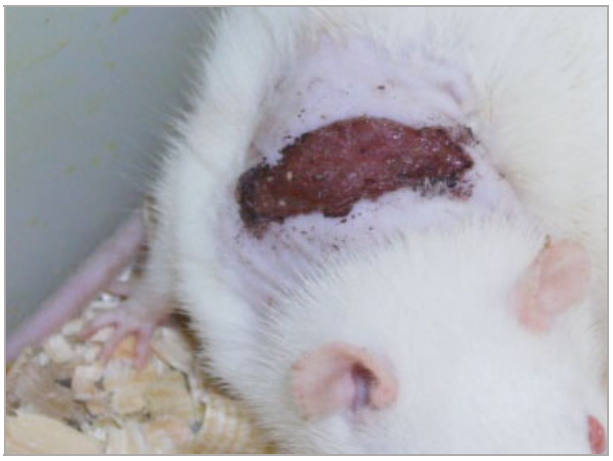

Рис. 1. Загоєння трафаретної ран у щурів на 5 добу досліду під впливом препарату Вітосепт

Рис. 2. Загоєння ран у щурів на 9 добу досліду під впливом препарату Вітосепт

Таблиця 2

Динаміка загоєння ран на моделі трафаретних ран у щурів (M ± m; n = 6)

Доби	Контроль, V мм^2/добу	I – "Вітосепт" 300 мг/л, V, мм^2/добу	II – "Диоксизоль-Дарниця", V, мм^2/добу
3	41,7 ± 3,57	47,7 ± 2,31	48,3 ± 3,47
5	58,3 ± 6,87	60,1 ± 1,27	59,2 ± 3,41
7	68,2 ± 8,75	64,21 ± 1,51	62,5 ± 3,59
9	81,5 ± 8,67	133,6 ± 1,17	129,5 ± 2,63
11	130,4 ± 9,97	454,1 ± 1,15	466,3 ± 3,87
13	151,3 ± 9,87	–	–
15	175,3 ± 7,69	–	–

Примітка: V – швидкість загоєння рани

На 11 добу експерименту у 67 % тварин контрольної групи у зоні дефекту був сформований м'який рубець, який займав ¾ об'єму дефекту, решту – досить незріла грануляційна тканина з гнійним нальотом на поверхні. У цей же період, час загоєння ран у тварин I групи, яких лікували розчинами препарату Вітосепт та II – Диоксизоль-Дарниця, перевищував, відповідно, показник у 1,63 та 1,58 рази тварин контрольної групи.

Упродовж наступного терміну спостереження (13 і 15 доби експерименту) час загоєння та темпи зростання зрілої грануляційної тканини у раневому дефекті щурів I та II дослідних груп набагато випереджало, відповідно, у 3,48 та 3,57 рази контрольну групу. І, як наслідок цього, повне загоєння ранового дефекту в цих групах відбувалося на 13-ту добу, відповідно, у 85 % тварин контрольної групи та у 100 % тварин I та II дослідних груп.

За швидкістю загоєння та зменшенням площі ран у дослідних щурів препарат Вітосепт не поступався препарату вибору Диоксизоль-Дарниця. Згідно результатів досліджень застосування препарату Диоксизоль-Дарниця є доцільним у першій фазі перебігу ранового процесу, тоді як використання препарату Вітосепт у другій та третій фазах забезпечувало пришвидшення утворення зрілих грануляційних тканин. Отже, на основі проведених досліджень можна зробити висновок про те, що на 11 добу досліджуваний препарат проявляв виражену ранозагоювальну дію, оскільки, прискорював проліферативні процеси в рані, формував сполучну тканину з утворенням м'якого рубця і, при цьому, за лікувальним ефектом не поступався дії препарату порівняння.

За проведення мікробіологічних досліджень виділень із ран у всіх 20 собак встановлено їх високу бактерійну забрудненість. Виявляли, в основному, кокову мікрофлору, причому як у монокультурі, так і в асоціаціях. Стафілококів було виявлено 426 штамів, що становило 58 %. У монокультурі вони були представлені показниками: *Staphylococcus aureus* – 32 %; *Streptococcus pyogenes* – 23 %; *Streptococcus* spp. становили 68 штамів, що складає 18 %; *Proteus* spp. – 46 штамів (12 %); *Pseudomonas aureginosa* – 30 штамів (10 %); *Escherihia coli* – 10 штамів (3 %); на іншу мікрофлору припадало 2 %. Результати проведених досліджень представлені у таблиці 3.

Після посівів виділених мікроорганізмів на кров'яний агар чітко проявлялась зона гемолізу ерит-

роцитів, що вказувала на патогенність ранової мікрофлори. Слід відзначити, що найбільш виражені зони гемолізу були у посівах умісту із рвано-забитих та рвано-кусаних ран, які характеризувалися наявністю нежиттєздатних та змертвілих тканин.

У порожнині будь-якої рани є значна кількість організмів та ушкоджених тканин, які піддаються фагоцитозу й розсмоктуванню. Внаслідок порушення метаболізму в оточуючих рану тканинах утворюється велика кількість продуктів життєдіяльності, які надходять у кров і спричиняють загальні реакції в організмі.

За результатами гематологічних досліджень встановлено, що у собак дослідної і контрольної груп морфологічні та біохімічні показники крові характеризувалися, порівняно з аналогічними клінічно здорових тварин, зменшенням кількості еритроцитів і зниженням рівня гемоглобіну крові, високою активністю амінотрансфераз та підвищеною кількістю лейкоцитів. У межах нормативних величин був рівень загального білка в сироватці крові та його фракцій – альбумінів і глобулінів (табл. 4).

Результати дослідження лейкограми собак представлено у таблиці 5. На тлі збільшення загального числа лейкоцитів відзначався зсув ядра нейтрофілів вліво. На це вказувало збільшення кількості паличкоядерних та юних нейтрофілів. Встановлені відхилення вказували на наявність у хворих собак гострого запалення, яке, за показниками цитологічних досліджень, належить до дегенеративно-запального процесу.

Результати дослідження складу ранової мікрофлори у собак за умов лікування препаратом Вітосепт та фурациліном, представлені в таблиці 6.

Щодо досліджень тварин контрольної групи слід відзначити, що кількість виявленої мікрофлори була в них у кілька разів більшою, ніж у дослідній групі. Результати мікробіологічних досліджень на 7 добу лікування вказували на значне зменшення кількості ранової мікрофлори. Так, у посівах із ран від дослідних тварин виявлялися до восьми одиноких колоній, які не спричиняли гемолізу еритроцитів на середовищі кров'яного агару. У чотирьох випадках із десяти спостерігали повну відсутність росту мікроорганізмів, що свідчить про досягнення стерильності ран за умови застосування досліджуваного препарату. Після проведеного лікування препаратом "Вітосепт", в цей період (5 доба), у ранах собак був відсутній золотистий стрептокок, а на 7 добу рани були стерильними. У собак, яких лікували розчином фурациліну, у відбитках із ран на 7 добу в невеликій кількості ще виявляли гнійний стрептокок, протей та кишкову паличку.

За дослідженням перебігу патологічного процесу встановлено, що у тварин контрольної групи поверхня ран в цей період була покрита незначною кількістю рідкого ексудату сірого кольору. Після його зняття тампоном, на дні рани залишався рановий детрит, поміж якого спостерігались поодинокі острівки грануляційної тканини. Болючість та підвищення місцевої температури навколишніх тканин відсутні. Припухлість була виражена лише по краях ран у вигляді демаркаційного валика шириною 0,3 см, pH ранового середовища становила 6,8 ± 0,3.

Таблиця 3

Склад ранової мікрофлори у собак за поступлення у клініку (M ± m; n = 20)

Штами бактерій	Групи тварин	
	Дослідна	Контрольна
Staphylococcus aureus	64,2 ± 16,4	87,5 ± 1,23
Streptococcus epidermidis	126,6 ± 5,27	119,3 ± 6,72
Streptococcus aureus	89,3 ± 3,34	93,7 ± 2,16
Streptococcus piogenes	68,6 ± 9,57	73,5 ± 3,51
Echerichia coli	10,5 ± 0,27	14,9 ± 0,05
Enterobacter aerogenes	23,7 ± 1,61	28,7 ± 0,07
Proteus vulgaris	46,5 ± 1,42	39,6 ± 2,09
Інша мікрофлора	6,56 ± 0,69	9,68 ± 0,62

Таблиця 4

Морфологічні та біохімічні показники крові собак при поступленні у клініку (M ± m; n = 20)

Показник	Групи тварин	
	Дослідна	Контрольна
Еритроцити, Т/л	5,9 ± 0,1	6,5 ± 0,2
Лейкоцити, Г/л	10,7 ± 0,4	9,35 ± 0,3
Гемоглобін, г/л	148,5 ± 7,9	152,2 ± 6,4
Гематокритна величина, л/л	50,4 ± 1,2	49,2 ± 1,5
Кольоровий показник	1,25 ± 0,03	1,18 ± 0,06
Протеїн загальний, г/л	68,3 ± 3,6	67,6 ± 3,5
Альбуміни, г/л	31,5 ± 1,5	31,4 ± 1,4
Глобуліни, г/л	36,8 ± 1,9	36,2 ± 1,7
Коефіцієнт, А/Г	0,86 ± 0,03	0,87 ± 0,03
АсАТ, мкмоль/л	0,64 ± 0,02	0,60 ± 0,02
АлАТ, мкмоль/л	0,56 ± 0,02	0,52 ± 0,02
Коефіцієнт, АсАТ/ АлАТ	1,14 ± 0,02	1,15 ± 0,03

Таблиця 5

Лейкограма крові собак за поступлення в клініку (M ± m; n = 20)

Показник	Групи тварин	
	Дослідна	Контрольна
Базофіли	0,9 ± 0,25	1,02 ± 0,02
Еозинофіли	3,3 ± 0,42	3,1 ± 0,12
Нейтрофіли юні	2,8 ± 0,02	2,5 ± 0,01
паличкоядерні	20,5 ± 0,05	19,5 ± 0,02
сегментоядерні	47,5 ± 0,18	45,6 ± 0,08
Лімфоцити	20,1 ± 0,3	19,7 ± 0,03
Моноцити	6,25 ± 0,24	6,28 ± 0,24

Водночас, дослідження місцевого процесу у всіх тварин дослідної групи, де застосовували Вітосепт (табл. 7) вказувало на завершення періоду очищення ран та інтенсивне заповнення дефекту грануляційною тканиною вже на 5 добу. Молода яскраво-червоного кольору грануляційна тканина суцільно покривала дно і краї ран. Поверхня ран помірно зволожена, pH середовища було на рівні 7,2 ± 0,2. Гнійний ексудат і рановий детрит відсутній. Площі ран, порівняно з початковими замірами, у тварин дослідної групи зменшилися, в середньому, на 11 %, а контрольної – на 7 %.

Таблиця 6
Динаміка і склад ранової мікрофлори у собак за умов лікування препаратом “Вітосепт” (Д) та розчином фурациліну (К) (M ± m; n = 20)

Штам бактерій	3 доба		5 доба		7 доба	
	Д	К	Д	К	Д	К
Staphyl. aureus	24,5 ± 1,6	32,8 ± 1,3	5,67 ± 0,8	8,7 ± 0,2	–	–
Strep. epidermidis	58,6 ± 1,6	84,5 ± 2,6	3,75 ± 0,4	27,3 ± 1,1	–	–
Strept. aureus	31,4 ± 0,8	62,7 ± 1,2	–	–	–	–
Strept. piogenes	24,9 ± 0,9	46,5 ± 1,6	1,78 ± 0,1	11,4 ± 0,5	1,6 ± 0,1	4,6 ± 0,1
Echerichia coli	4,34 ± 0,2	6,34 ± 0,2	16,4 ± 0,5	4,8 ± 0,2	–	3,6 ± 0,1
Enter. aerogenes	8,5 ± 0,4	17,0 ± 3,0	–	10,5 ± 0,2	–	4,3 ± 0,5
Proteus vulgaris	12,6 ± 0,3	18,4 ± 1,1	1,97 ± 0,1	7,63 ± 0,4	–	3,7 ± 0,2
Інші мікрорган.	4,2 ± 0,21	5,45 ± 0,3	2,6 ± 0,55	3,15 ± 0,1	–	1,97 ± 0,1

Таблиця 7
Динаміка перебігу процесу загоєння при лікуванні собак з ранами препаратом Вітосепт (Д) та розчином фурациліну (К) (M ± m)

Види ран	Група	Кількість тварин	Фаза загоєння ран, (доби)			Повне загоєн., доби
			Очищення	Грануляцій	Епітелізації	
Різані	К	3	5,8 ± 1,2	6,5 ± 1,4	10,0 ± 0,9	21,5 ± 2,4
	Д	3	2,6 ± 0,5	3,4 ± 1,0	6,2 ± 0,7	16,6 ± 1,0
Рвані	К	3	6,7 ± 0,9	7,6 ± 1,2	11,2 ± 0,5	23,6 ± 1,3
	Д	3	3,0 ± 0,3	3,6 ± 1,0	7,0 ± 0,8	17,8 ± 0,9
Комбіновані	К	4	7,2 ± 1,4	8,3 ± 1,0	12,0 ± 1,2	26,5 ± 1,2
	Д	4	3,7 ± 1,2	4,5 ± 0,9	8,2 ± 1,0	18,8 ± 0,7

Цитограма ранових мазків-відбитків у дослідних тварин вказувала на стабільність грануляційного процесу. Про це свідчила незначна кількість нейтрофілів із збереженням їхньої форми, наявністю багатьох молодих фібробластів дещо витягнутої (веретеноподібної) форми з великими округлими гіперхромними ядрами та поява поодиноких епітеліальних клітин. У тварин контрольної групи цитограма раневих відбитків характеризувалася наявністю незначної кількості раневого детриту. Серед нейтрофілів, частина з яких була змінена, виявляли значну кількість макрофагів та лімфоцитів малих, середніх та великих розмірів, а також поодинокі фібробласти.

Результати морфологічних та біохімічних досліджень крові, проведених протягом дослідного періоду представлені у таблиці 8.

Зокрема, відзначено, позитивні зміни регенеративного характеру вже за оцінкою на 3 добу за аналізом лейкограми. За зменшення загальної кількості лейкоцитів та числа юних і паличкоядерних нейтрофілів зростала кількість сегментоядерних (зрілих). До того ж, збільшувалася також кількість еозинофілів і базофілів. Результати гематологічних досліджень собак, що піддавались лікуванню, вказують на сприятливий перебіг патології.

Таблиця 8
Динаміка морфологічних та біохімічних показників крові собак протягом дослідного періоду (M ± m; n = 20)

Показник	3 доба		5 доба		7 доба	
	Д	К	Д	К	Д	К
Еритроцити, Т/л	6,5 ± 0,2	6,4 ± 0,3	7,7 ± 0,2	6,3 ± 0,2	7,8 ± 0,2	7,5 ± 0,4
Лейкоцити, Г/л	9,35 ± 0,3	9,38 ± 0,4	8,84 ± 0,3	9,62 ± 0,4	8,52 ± 0,4	9,36 ± 0,3
Гемоглобін, г/л	154,2 ± 6,4	148,6 ± 0,7	168,4 ± 6,4	152,7 ± 0,8	174,6 ± 6,3	162,5 ± 0,5
Гематокрит, л/л	49,2 ± 1,5	50,6 ± 1,6	49,6 ± 2,4	49,8 ± 1,2	48,4 ± 2,6	49,6 ± 1,4
Кольоровий показник	1,18 ± 0,06	1,15 ± 0,03	1,09 ± 0,05	1,20 ± 0,04	1,11 ± 0,04	1,18 ± 0,04
Протеїн загальний, г/л	67,6 ± 3,5	67,2 ± 3,4	67,6 ± 2,6	65,6 ± 3,2	68,4 ± 3,6	68,6 ± 3,6
Альбуміни, г/л	31,4 ± 1,4	31,8 ± 1,3	30,8 ± 1,2	30,5 ± 1,2	31,2 ± 1,4	31,6 ± 1,4
Глобуліни, г/л	36,2 ± 1,7	35,4 ± 1,6	36,8 ± 1,8	35,7 ± 1,7	37,2 ± 1,9	37,0 ± 1,8
Коефіцієнт, А/Г	0,87 ± 0,03	0,91 ± 0,04	0,83 ± 0,04	0.85 ± 0,03	0,84 ± 0,03	0,85 ± 0,02
АсАТ, мкмоль/л	0,60 ± 0,02	0,64 ± 0,04	0,52 ± 0,02	0,63 ± 0,02	0,54 ± 0,02	0,56 ± 0,02
АлАТ, мкмоль/л	0,52 ± 0,02	0,52 ± 0,02	0,43 ± 0,02	0,54 ± 0,02	0,42 ± 0,01	0,48 ± 0,02
Коефіцієнт, АсАТ/АлАТ	1,15 ± 0,03	1,23 ± 0,07	1,21 ± 0,06	1,16 ± 0,06	1,28 ± 0,06	1,17 ± 0,06

Так, згідно з даними таблиці 9 на 3 добу від початку лікування відзначено, порівняно з показниками тварин при поступленні в клініку, збільшення кількості еритроцитів та підвищення рівня гемоглобіну, а також зменшення загальної кількості лейкоцитів. Знизилась активність амінотрансфераз. За оцінкою гематологічних показників на 5 добу встановлено подальшу тенденцію до збільшення кількості еритроцитів, підвищення рівня гемоглобіну крові та зменшення загальної кількості лейкоцитів. На тлі зниження загальної кількості лейкоцитів суттєво зменшилася кількість юних та паличкоядерних нейтрофілів, тобто порівняно з початковими дослідженнями відзначався зсув ядра вправо (табл. 9).

Таблиця 9

Лейкограма крові собак за лікування інфікованих ран препаратом Вітосепт (Д) та хлортетрацикліновою маззю (К) (M ± m, n = 20)

Показники	3 доба		5 доба		7 доба	
	Д	К	Д	К	Д	К
Базофіли	1,1 ± 0,18	1,1 ± 0,18	1,3 ± 0,12	1,2 ± 0,12	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,04
Еозинофіли	3,2 ± 0,13	4,1 ± 0,21	4,6 ± 0,25	4,9 ± 0,14	4,9 ± 0,1	5,8 ± 0,01
Нейтрофіли юні	0,4 ± 0,25	1,6 ± 0,3	0,6 ± 0,26	0,3 ± 0,02	0,3 ± 0,3	0,2 ± 0,02
паличкоядерні	9,6 ± 0,2	14,6 ± 0,2	8,2 ± 0,3	16,2 ± 0,3	5,4 ± 0,2	9,9 ± 0,02
сегментоядерні	60,8 ± 0,2	53,6 ± 0,22	60,5 ± 0,1	51,5 ± 0,13	63,2 ± 0,2	62,2 ± 0,2
Лімфоцити	18,5 ± 0,1	19,8 ± 0,2	18,4 ± 0,1	19,4 ± 0,1	17,9 ± 0,1	18,9 ± 0,1
Моноцити	6,3 ± 0,21	6,1 ± 0,21	6,5 ± 0,15	6,8 ± 0,15	6,2 ± 0,17	6,6 ± 0,17

Обговорення

З'ясовуючи антисептичну дію новоствореного засобу "Вітосепт" у собак виходили з того, що рановий процес є сукупністю послідовних змін, який відбувається в рані і пов'язаних з ними реакцій організму. Травматичні пошкодження шкіри і м'яких тканин у собак бувають часто і потребують індивідуального лікування (Brown et al., 1997; Amimoto, 2006). Зазвичай вони ускладнюються бактеріальною мікрофлорою, що призводить до розвитку хірургічних інфекцій. Кількісний і якісний склад ранової мікрофлори залежить від етіології ранового процесу та його перебігу.

Варто зазначити, що уже на 3 добу від початку лікування у собак обох груп загальний стан покращився, температура тіла знизилась до 38,6 ± 0,3 °С, пульс становив 74 ± 0,6 уд./хв, дихальні рухи 16 ± 0,4. Позитивні зміни відзначалися і при дослідженні ран у тварин дослідної і контрольної груп. Припухлість та набряк навколишніх тканин значно зменшились і були представлені у вигляді суцільного демаркаційного валика шириною 0,3–1,5 см. Болючість та підвищення місцевої температури незначні. Характерною особливістю патології інфікованих ран була наявність значної кількості гнійного ексудату, який на поверхні рани мав рідку, а на знятій пов'язці – густу сметаноподібну консистенцію без запаху (Soltys, 2019). Особливо вираженими ексудативні процеси були у собак із рваними і комбінованими ранами, що можна пояснити інтенсивністю процесів очищення ран (Rittenhouse et al., 2006; Soltys, 2019).

Суттєві зміни стану ран встановлені на 5 добу від початку лікування. На цей період загальний стан тварин нормалізувався, температура тіла, частота пульсу та дихання були в межах фізіологічних величин. У собак дослідної групи виявлено сповільнення запальної реакції, що проявлялось зменшенням припухлості та зниженням місцевої температури. Болючість частково збережена. Значно зменшилась кількість гнійного ексудату. Поверхні рвано-кусаних та рвано-забитих ран були покриті невеликою кількістю ексудату рідкої консистенції з домішками детриту, pH середовища ран становила 6,8 ± 0,1.

Поверхня різаних ран була нерівномірно вкрита яскраво-червоною грануляційною тканиною. Це свідчило про нормологічний перебіг запалення з ознаками завершення періоду очищення і започаткування грануляційних процесів (Dai et al., 2011). Згідно з планіметричними дослідженнями відзначено зменшення площі ран у дослідних тварин, де застосовували препарат Вітосепт в середньому на 7 %, а у контрольних – на 3 %. В останніх, на відміну від дослідних, хоча і спостерігалося покращення загального стану організму та очищення рани, але ці процеси були менш виражені. При пальпації в таких тварин відзначалась незначна припухлість навколишніх тканин і частково збережена болючість та підвищення місцевої температури. Поверхня ран була покрита значною кількістю гнійного ексудату. Це свідчило про збереження запального процесу та продовження стадії очищення рани, pH середовища таких ран становила 6,5 ± 1,5.

Клінічні спостереження та дослідження місцевого процесу також свідчили про більш сприятливий перебіг регенераційних процесів у собак дослідної групи, де застосовували препарат Вітосепт, порівняно з контрольними тваринами. Так, на 7 добу лікування площа ран у дослідних тварин зменшилася, в середньому, на 29 % проти 20 % у контролі. Рановий дефект у дослідних тварин у переважній більшості випадків майже повністю був виповнений грануляційною тканиною рожевого кольору, що вважається більш сформованою і зрілою. У тварин із комбінованими ранами в місцях заглиблень та в центрі грануляційна тканина була молода (яскраво-червоного), а по периферії – рожевого кольору. Поверхня ран не мала гнійного ексудату, помірно зволожена. По краях ран виявлено суцільну білу смужку епідермісу шириною 0,3–0,5 см. Цитограма ранових відбитків характеризувалася наявністю незначної кількості нейтрофілів, в основному фіброцитів та нашарувань епітеліальних тканин.

У тварин контрольної групи грануляційна тканина, що покривала поверхню ран, була неоднорідною, місцями яскраво-червоною, а в деяких ділянках (найчастіше по краях рани) – сіро-червоною. Поверхня ран була частково покрита незначною кількістю слизового ексудату, який легко знімався тампоном.

У мазках-відбитках із ран, поряд з невеликою кількістю нейтрофілів із збереженими формами та різними за формою лімфоцитами і макрофагами, знаходилась велика кількість фібробластів, що вказує на позитивні регенеративні процеси в рані. Обстеження дослідних тварин у наступні 9 і 12 доби вказували на високу ефективність проведеного лікування, про це свідчив задовільний стан тварин та температура тіла, частота пульсу і дихання, які були у межах фізіологічних величин.

У тварин контрольної групи дослідження мазків-відбитків свідчило про більш повільне загоєння рани та збереження ознак запалення, оскільки в полі зору виявляли дистрофічно змінені нейтрофіли та лімфоцити, переважно малих розмірів, із розмитими контурами і базофільною цитоплазмою.

Випередження регенеративних процесів у дослідних тварин відмічалось і в подальшому лікуванні. У контрольних тварин початок епітелізації припадав на 10–12 добу, а в дослідних – на 6–8. Ще мало пряме відображення на обсягах площі ран. Так, на 10–12 добу площа ран у дослідній групі тварин зменшилася, в середньому, на 51–63 %, а в контролі лише на 39–49 %.

Мікрофлору в раневих мазках-відбитках дослідних і контрольних тварин цього періоду лікування виявляли рідко. Причому, мікроби знаходилися внутрішньоклітинно, що характеризує ознаки завершеного фагоцитозу. Вірогідне зменшення кількості ранової мікрофлори ($P < 0,05$) підтверджено бактеріологічними дослідженнями у тварин дослідної групи. У них зменшилася кількість мікрофлори та змінилися її якісні властивості, тобто вона, на відміну від мікрофлори, виділеної від тварин контрольної групи, не проявляла патогенності.

Дослідження місцевого процесу у всіх тварин дослідної групи вказувало на завершення періоду очищення ран та інтенсивне заповнення дефекту грануляційною тканиною на 9 добу. Молода яскраво-червоного кольору грануляційна тканина суцільно покривала дно і краї ран. Поверхня ран помірно зволожена, pH середовища було 7,2 ± 0,2. Гнійний ексудат і рановий детрит відсутній.

У тварин контрольної групи в цей період ще була поверхня ран покрита незначною кількістю рідкого ексудату сірого кольору. Після зняття ексудату тампоном, на дні рани залишався рановий детрит, поміж якого спостерігались поодинокі острівки грануляційної тканини. Болючість та підвищення місцевої температури навколишніх тканин відсутні. Припухлість була виражена лише по краях ран у вигляді демаркаційного валика шириною 0,3 см, pH ранового середовища становила 6,8 ± 0,3 одиниць.

Оскільки у тварин, що піддавалися лікуванню (К, Д) рани відрізнялися за характером травми (різані, рвані, комбіновані), то в процесі, а точніше на завершальному етапі загоєння, спостерігалось як концентричне рубцювання, так і площинна епітелізація. У тварин дослідної групи у більшості випадків вираженим було концентричне рубцювання, що закінчувалось утворенням порівняно невеликого рубця. І тільки великі за площею рани загоювалися шляхом площинної епітелізації, тобто утворенням широкого епітеліального обідка. У тварин контрольної групи концентричним рубцюванням загоювалися різані рани, а інші – шляхом площинної епітелізації.

Таким чином за результатами проведеного лікування встановлено, що різані рани у тварин дослідної групи загоювалися на 17 ± 1,0 добу, що на 4–9 діб раніше ніж у контролі, рвані – на 18 ± 0,9, що відповідно раніше на 6 діб, рвано-забиті та рвано-кусані – на 19 добу, що раніше від контрольних, в середньому, на 8 діб.

Отже, за умов інфікованих ран у собак, при застосуванні препарату Вітосепт, порівняно з хлортетрацикліновою маззю, швидше нормалізувались морфологічні та біохімічні показники крові – кількість еритроцитів, вміст гемоглобіну крові, рівень загального білка і його фракцій та активність амінотрансфераз у сироватці крові, наступала нормалізація величин показників лейкограми, що вказувало на реабілітаційні процеси в цілому організмі.

Висновки

За результатами вивчення терапевтичної ефективності препарату “Вітосепт” встановлено, що його місцеве застосування, в середньому, на 3–4 доби пришвидшувало процес загоєння з утворенням зрілих грануляційних тканин та епітелізацією у собак із інфікованими шкірними ураженнями ранами і забезпечувало асептичність його протікання та нормалізацію досліджуваних показників у процесі одужання.

Відомості про конфлікт інтересів

Автори стверджують про відсутність конфлікту інтересів.

References

Abayev, Ju. K. (2006). Lekarstvennye sredstva v lechenii ran [Medicines in the treatment of wounds]. Medicinskie znanija, 6, 2–5 (in Russian).

Amimoto, A. (2006). Dressings, bandages, and splints for wound management in dogs and cats. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 36(4), 59−91. DOI: 10.1016/j.cvsm.2006.03.002.

Beal, M. W., Brown, D. C., & Shofer, F. S. (2000). The effects of perioperative hypothermia and the duration of anesthesia on postoperative wound infection rate in clean wounds: a retrospective study. Veterinary Surgery, 29(2), 123–127. DOI: 10.1111/j.1532-950x.2000.00123.x.

Bergamini, T. M., Lamont, P. M., Cheadle, W. G., Polk, H. C. (1984). Combined topical and systemic antibiotic prophylaxis in experimental wound infection. The American Journal of Surgery, 147, 753–756.

Borisenko, N. N., Bushueva, I. V., Parchenko, V. V., Gubenko, I. Ya, Mykhailiuk, Y. O., Riznyk, O. I., Aleksieiev, O. G., Gutyj, B. V., Lysianska, H. P., & Kurinnyi, A. V. (2019). Anti-Inflammatory, Antiviral Veterinary Medicine with Immuno-Modulating Activity. Research Journal of Pharmacy and Technology, 12(11), 5455–5459. DOI: 10.5958/0974-360X.2019.00909.0.

Brown, D. C., Conzemius, M. G., Shofer, F., & Swann, H. (1997). Epidemiologic evaluation of postoperative wound infections in dogs and cats. Journal of the American Veterinary Medical Association, 210(9), 1302–1306.

Bystrov, S. A., Bezborodov, A. I., & Katorkin, S. E. (2017). Treatment of purulent wounds with wound dressing on a foamy basis with Hydrofiber technology. Khirurgiia, 7, 49–53. DOI: 10.17116/hirurgia2017749-53.

Cooper, M. (1991). The cytotoxic effects of commonly used topical antibacterial agents on human fibroblasts and keratinocytes. The Journal of trauma, 31(6), 775–782. DOI: 10.1097/00005373-199106000-00007.

Dai, T., Kharkwal, G. B., Tanaka, M., Huang, Y.-Y., de Arce, V. J. B., & Hamblin M. R. (2011). Animal models of external traumatic wound infections. Virulence, 2(4), 296–315. DOI: 10.4161/viru.2.4.16840.

Dreifke, M. B., Jayasuriya, A. A., & Jayasuriya, A. C. (2015). Current wound healing procedures and potential care. Materials Science and Engineering C: Materials for Biological Applications, 48, 651–662. DOI: 10.1016/j.msec.2014.12.068.

Gutyj, B., Grymak, Y., Hunchak, V., Mysak, A., Nazaruk, N., Brezvyn, O., Hariv, I., Shcherbatyy, A., Semeniv, B., Bushueva, I., Parchenko, V., & Kaplaushenko, A. (2018). Preclinical searches of the preparation Thireomagnile. Ukrainian Journal of Ecology, 8(1), 688–695. DOI: 10.15421/2018_267.

Nicholson, M., Beal, M., Shofer, F., & Brown, D. (2002). Epidemiologic evaluation of postoperative wound infection in cleancontaminated wounds: A retrospective study of 239 dogs and cats. Veterinary Surgery, 31(6), 577–582. DOI: 10.1053/jvet.2002.34661.

Oborin, D. A., Nikolaeva, N. V., Godovalov, A. P., & Karpunina, T. I. (2020). Etiology of purulent-inflammatory processes in the genital tract: suspicions of clinicians and problems of laboratory confirmation. Klinicheschеskaya Laboratornaya Diagnostika, 65(5), 328–331. DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-5-328-331.

Rittenhouse, S., Singley, C., Hoover, J., Page, R., & Payne, D. (2006). Use of the surgical wound infection model to determine the efficacious dosing regimen of retapamulin, a novel topical antibiotic. Antimicrob Agents Chemother, 50, 3886–3888. DOI: 10.1128/AAC.00183-06.

Schlichting, D., & McCollam, J. S. (2007). Recognizing and managing severe sepsis: acommon and deadly threat. South. Medical Journal, 100(6), 594–600. DOI: 10.1097/SMJ.0b013e31804aa29f.

Shao, M., Hussain, Z., Thu, H. E., Khan, S., de Matas, M., Silkstone, V., Qin, H. L., & Bukhari, S. N. A. (2017). Emerging Trends in Therapeutic Algorithm of Chronic Wound Healers: Recent Advances in Drug Delivery Systems, Concepts-to-Clinical Application and Future Prospects. Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 34(5), 387–452. DOI: 10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.2017016957.

Singh, M. R., Saraf, S., Vyas, A., Jain, V., & Singh, D. (2013). Innovative approaches in wound healing: trajectory and advances. Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology, 41(3), 202–212. DOI: 10.3109/21691401.2012.716065.

Soltys, M. (2019). Morphological and biochemical parameters of blood of rats for the long-term effect of the drug “Vitosept”. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 21(94), 109–114. DOI: 10.32718/nvlvet9420.

Vlislo, V. V. (2012). Laboratorni metody doslidzhen u biolohii, tvarynnytstvi ta veterynarniy medytsyni [Laboratory methods of research in biology, animal husbandry and veterinary medicine]. Spolom, Lviv (in Ukrainian).