ВИСНОВОК

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації аспіранта кафедри фармакології та токсикології Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького Мартинишина Володимира Петровича на тему: «Фармако-токсикологічна оцінка та лікувальна ефективність препарату на основі S-похідної 1,2,4-тріазолу за дерматомікозів у собак», що подається на здобуття освітньо-наукового ступеня доктор філософії, галузі знань 21 «Ветеринарна медицина», за спеціальністю 211 «Ветеринарна медицина»

1. <u>Актуальність теми досліджень</u>

Дерматози у дрібних домашніх тварин належать до особливо актуальних захворювань, оскільки завдають не лише значних матеріальних збитків, але й разі ускладнення патологічного процесу можуть бути небезпечними для здоров'я людини.

Серед широкої гами збудників, що провокують розвиток дерматитів, особливе місце займають патогенні гриби (*Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton*). При цьому, неабияку роль у прояві вірулентних властивостей збудників мікозів відіграють низка чинників: порода, певна вікова група тварин, зниження резистентності макроорганізму, гормональний дисбаланс, порушення гомеостазу, хронічний перебіг ряду інфекційних чи інвазійних захворювань. Порушення рівноваги між стійкістю тваринного організму та вірулентністю мікрофлори шкіри часто провокує розвиток нашкірної патології. На тлі порушеного гомеостазу знижується природна резистентність організму в цілому і шкіри, яка забезпечує бар'єрну функцію, зокрема. При цьому змінюється її мікробіоценоз із подальшим інфікуванням патогенними мікроорганізмами і грибами.

Дерматомікози – це збірна назва грибкових захворювань у собак (стригучий лишай, трихофітія, мікроспорія, фавус), які характеризуються появою на шкірі гранично обмежених уражень ділянок з розсіченими і поламаними шерстинками, або розвитком локальних чи множинних (розлитих) запальних процесів шкіри і її похідних з наявністю різного за характером ексудату.

Ефективна терапія шкірних захворювань у собак передбачає застосування комплексу засобів і має бути направлена на усунення всіх чинників, які сприяють розвитку дерматозу та повинна забезпечувати десенсибілізацію й активацію трофіки ураженої ділянки шкіри в поєднанні з препаратами місцевої дії.

Основними компонентами комплексного лікування мікозів шкіри є фунгіцидні і фунгіостатичні засоби зовнішнього використання, оскільки препарати системної дії мають багато протипоказань. М'які лікарські форми протигрибкової дії за місцевого їх застосування безпосередньо впливають на осередок ураження або вже розвиненого на цьому тлі запального процесу, на збудників захворювань тощо.

Ринок ветеринарних препаратів місцевої дії у вигляді мазей, паст, лініментів та гелів в Україні здебільшого представлений засобами закордонного

виробництва. Ефективних вітчизняних препаратів з характерною протигрибковою, протизапальною і ранозагоювальною дією обмаль. Дерматомікози у собак, як правило, протікають з ознаками свербіжу, розчісування рани та характеризуються вторинним інфікуванням уражених ділянок мікроорганізмами, що ускладнює перебіг нашкірної патології. Протизапальні засоби з протисвербіжним ефектом в Україні мають переважно стероїдну природу, а десенсибілізуючі мазі і лініменти без гормональних складових, на жаль, відсутні.

Тому, розробка і впровадження в практику ветеринарної медицини нових препаратів з протигрибковою дією у м'яких лікарських формах та зі здатністю проявляти протимікробний ефект на супутню вторинну мікрофлору і при цьому діяти десенсибілізуюче є надзвичайно актуальною проблемою і потребує глибоких досліджень.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є складовою частиною експериментальних досліджень, які були проведені у 2016–2020 рр. відповідно до тематики кафедри фармакології та токсикології Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького «Розробка та впровадження нових екологічно безпечних ветеринарних препаратів та кормових добавок для тварин і птиці, що мають протимікробну, імуностимулювальну, антинеопластичну, протипаразитарну, антиоксидантну та дезінтоксикаційну дії» (ДР 0116U00426, 2016–2020 рр.)

3. Особистий внесок здобувача в отриманні наукових результатів

Здобувач самостійно обґрунтував тему дисертаційної роботи, здійснив пошук та аналіз наукової літератури, освоїв методи і методики досліджень, розробив та реалізував схему дослідів, організував і провів доклінічні і клінічні експерименти та статистично обробив одержані результати. Аналіз і узагальнення результатів досліджень, формулювання висновків та практичних рекомендацій за матеріалами дисертаційної роботи проведено за участі та методичної допомоги наукового керівника.

4. Достовірність та обґрунтованість отриманих результатів і запропонованих автором положень, висновків та рекомендацій

Дисертаційна робота Мартинишина Володимира Петровича базується на чисельному практичному матеріалі, що отриманий у результаті правильно підібраної схеми та проведених експериментальних досліджень на лабораторних тваринах (білі щурі) та собаках.

Досліди проведені на достатній кількості тварин. У процесі виконання експериментальної частини роботи використано новітню апаратуру і обладнання, сучасні та класичні методи досліджень. Проведений значний об'єм досліджень дозволив здобувачеві виконати поставлені задачі, зробити науково-обґрунтовані висновки та розробити конкретні пропозиції для виробництва.

Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій та вірогідність отриманих результатів підтверджується високим методичним

рівнем поставлених експериментів, логічністю і послідовністю їх виконання, відповідністю методів досліджень поставленій меті і завданням досліджень.

Первинна документація оформлена згідно з чинним вимогами.

Результати досліджень, наукові положення винесені на захист, висновки і рекомендації обгрунтовані й відповідають вимогам ДАК України.

Автор опрацював значний обсяг літературних джерел, володіє сучасним станом проблеми над якою працює, вміє критично аналізувати літературні дані за темою дисертації, робить відповідні висновки, чітко визначив мету і завдання своєї власної роботи.

5. Ступінь наукової новизни отриманих результатів

Здобувач провів детальний аналіз ринку ветеринарних препаратів в Україні та з'ясував, що ефективних лікувальних засобів з характерною комплексною протигрибковою, протизапальною, регенеративною та протисвербіжною дією, за шкірної патології у тварин, обмаль.

Для заповнення наявної ніші в схемах терапії грибкових захворювань шкіри, зокрема в собак здобувачем створено новий препарат у формі лініменту до складу якого ввійшла S-похідна 1,2,4.-тріазолу (діюча субстанція) і стандартизована олія розторопші плямистої (Silybum marianum L.), як формоутворююча речовина. Автором вперше розроблено рецептуру та технологію приготування цієї м'якої лікарської форми за принципом нелетких олійних розчинів, з'ясовано оптимальну концентрацію препарату (за вмістом лікарської речовини, стабільністю і стійкістю залежно від розчинника та за тривалого зберігання, за оцінкою фунгіцидної і бактерицидної дії).

У доклінічних дослідженнях на лабораторних тваринах (білі щурі) встановлено, що новостворений препарат під назвою «ВетМікоДерм» є безпечним для тварин, як за внутрішньошлункового введення, так і за тривалого нашкірного нанесення. За параметрами гострої і підгострої токсичності та здатністю до кумуляції досліджуваний лінімент належить до IV класу токсичності (малотоксичні речовини).

За результатами клінічних випробувань автором уперше запропоновано схему лікування дерматомікозних уражень шкіри в собак з використанням в якості основного терапевтичного засобу препарату «ВетМікоДерм». Наукову новизну досліджень підтверджено двома деклараційними патентами України на корисну модель:

1. Книш, Є. Г.; Панасенко, О. І.; Парченко, В. В.; Щербина, Р. О.; Гунчак, В. М.; **Мартинишин, В. П.** (Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнології імені С. З. Ґжицького). Спосіб одержання 4-((5-децилтіо-4Н-1,2,4-тріозолу-3-ІЛ)метил) морфоліну. Патент України U2017 08903; опубл. 25.01.2018, Бюл. № 2.
2. **Мартинишин, В. П.**, Гунчак, В. М., Панасенко, О. І.; Парченко, В. В.; Щербина, Р. О. (Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнології імені С. З. Ґжицького). Спосіб лікування дерматологічних захворювань. Патент України U2019 04928; опубл. 10.12.2019. Бюл. № 23.

6. Наукове і практичне значення результатів дослідження

Проведеними дослідженнями підтверджено необхідність розробки і впровадження у практику ветеринарної медицини нових ефективних лікувальних засобів.

На основі одержаних результатів розроблено і затверджено технічні умови України: ТУ У 21.2-00492990-017:2020. Лінімент «ВетМікоДерм».

Результати завершеної наукової розробки апробовані за лікування собак з наявною шкірною патологією у клініках: «Ветеринарний кабінет» (м. Миколаїв, Львівська обл.), ФОП «Дудко В.М.» (м. Луцьк), «Cabinet Weterynaryiny w Rzemeniy» та «Cabinet Weterynaryiny na peroni» (Республіка Польща).

Матеріали дисертаційної роботи використовуються в освітньому процесі та науково-дослідній роботі студентів спеціальності 211 – «Ветеринарна медицина» та слухачів післядипломної освіти Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького, Сумського національного аграрного університету та Харківської державної зооветеринарної академії.

7. Повнота опублікування результатів дисертаційної роботи із зазначенням особистого внеску здобувача

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 10 наукових праць, у тому числі 4 – у наукових фахових виданнях України, включених до міжнародних наукометричних баз, 3 – у закордонних виданнях (1 – з індексацією у базі Scopus, 1 – Web of Science), 2 патенти України на корисну модель, 1 – ТУ України на препарат.

Список публікацій:

1. **Мартинишин, В. П.**; Гунчак, В. М.; Гутий, Б. В.; Глух, О. С. До методики приготування лініменту на основі тіопохідної тріазолу та його оцінка за фізичними властивостями і дією на окремі мікроорганізми та грибки. Науковий вісник ЛНУВМБ імені С. З. Ґжицького 2017, 19(82), с 36-40. *(Дисертант опрацював методичні підходи щодо конструювання м'яких лікарських форм, провів експериментальні дослідження, опрацював отримані результати та підготував статтю до публікації).*
2. Shcherbyna, R.; Parchenco, V.; **Martynyshyn, V.**; Hunchak, V. Evalution of acute and subacute toxicity of oil liniment based on 4-((5(decyltio)-4-methyl-4H-1,2,4 triazol – 3 IL) methyl) morholine. J.Fac. Pharm. Ankara 42(x) 1-10. 2018. Contrnts 42(1), 2018, p 43-49. *(Дисертант провів експериментальні дослідження, проаналізував отримані результати, підготував статтю до друку).*
3. **Martynyshyn, V.**; Hunchak, V.; Parchenco, V.; Gutyi, B.; Shcherbyna, R. Evalution of a new antifuncal drug cumulative powers based on1,2,4-Triazole derivatives. Miedzynarodowa Konferencia naukowa Lwowsko-wroclawska szkola weterynaryyna (Lwow-Wroclaw 2018), 2018, p 113-118. *(Дисертант виконав експериментальну частину роботи, провів обробку та аналіз даних, підготував статтю до друку).*

4. **Martynyshyn, V. P.;** Hunchak, V. M.; Yaroshenko, A. I.; Parchenco, V. V.; Shcherbyna, R. O.; Panacenco, V. V.; Hunchak, A. V. Chromagraphic Research of Liniment which Active Substance Belongs To New Detivaties of 1,2,4-Triazole. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences 2019, RJPBCS. 10(1), p 806-811. *(Дисертант провів експериментальні дослідження, проаналізував отримані результати, підготував статтю до друку).*

5. **Мартинишин, В. П.** Гістоструктура внутрішніх органів та шкіри щурів за довготривалої дії препарату «ВетМікоДерм». Науковий вісник ЛНУВМБ імені С. З. Ґжицького. Серія: Ветеринарні науки 2019, 21(94), с 136-141.

6. **Мартинишин, В. П.** Дослідження параметрів гострої і під гострої токсичності лініменту «ВетМікоДерм» за нашкірного застосування. Науковий вісник ЛНУВМБ імені С. З. Ґжицького 2019, 20(92), с 59-63.

7. Hunchak, V. M.; **Martynyshyn, V. P.**; Gutyj, B. V.; Hunchak, A. V.; Stefanyshyn, O. M.; & Parchenko, V. V. Impact of 1,2,4-thio-triazole derivative-based liniment on morphological and immunological blood parameters of dogs suffering from dermatomycoses. Regulatory Mechanisms in Biosystems 2020, 11(2), p 294–298. doi:10.15421/022044. *(Дисертант провів експериментальні дослідження, проаналізував отримані результати, підготував статтю до друку).*

8. Книш, Є. Г.; Панасенко, О. І.; Парченко, В. В.; Щербина, Р. О.; Гунчак, В. М.; **Мартинишин, В. П.** (Запорізький державний медичний університет університет). Спосіб одержання 4-((5-децилтіо-4Н-1,2,4-тріозолу-3-ІЛ)метил) морфоліну. Патент України U2017 08903; опубл. 25.01.2018, Бюл. № 2. *(Здобувач провів дослідження, отримав нові дані та брав участь в оформленні документів на патент).*

9. **Мартинишин, В. П.;** Гунчак, В. М.; Панасенко, О. І.; Парченко, В. В.; Щербина, Р. О. (Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького). Спосіб лікування дерматологічних захворювань. Патент України U2019 04928; опубл. 10.12.2019. Бюл. № 23. *(Здобувач провів дослідження, отримав нові дані та оформив документи на патент).*

10.Технічні умови України. ТУ У 21.2–00492990–017:2020. Лінімент «ВетМікоДерм». **Мартинишин, В.П.;** Гунчак, В.М.; Парченко, В.В.; Панасенко, О.І. *(Дисертант виконав експериментальну частину роботи та брав участь у розробці технічних умов).*

8. Відомості про апробацію результатів досліджень

Основні результати експериментальних досліджень доповідались та отримали схвалення на щорічних наукових звітах і конференціях співробітників ЛНУВМБ імені С. З. Ґжицького (2017-2019 рр.); конференції «Сучасні методи діагностики, лікування та профілактики у ветеринарній медицині» (Львів, 29-30 жовтня 2018 р.);VII і VIII-ій Міжнародних науково-практичних конференціях «Ветеринарні препарати: розробка, контроль якості та застосування» (ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок, м. Львів: 4-6 жовтня 2017 р. і 1-4 жовтня 2019 р.); Міжнародній науковій конференції «Lwowsko-Wroclawska szkola weterynaryyna (Lwow-Wroclaw–2018. Wroclaw, 25 травня 2018 р.);

Всеукраїнському семінарі «Ліцензування виробництва ветеринарних препаратів. Нормативно-правове регулювання» (ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок, Львів, 20 листопада 2018 р.).

9. Висновки щодо проведення біоетичної експертизи дисертаційних досліджень

Усі маніпуляції з лабораторними тваринами (білі щурі) та собаками, які були задіяні в експериментах, проводились із дотриманням біоетичних вимог, відповідно до «Положення про використання тварин для експериментальних досліджень» та згідно з рекомендаціями Європейської конвенції із захисту тварин, які використовуються для експериментальних цілей (Страсбург, 1986). Процедура забою та знекровлення лабораторних щурів виконувалась з урахуванням етичних підходів та правил, встановлених ООН «Всесвітня хартія природи» (1982р.) та відповідають Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006р.).

10. Загальний висновок

Дисертаційна робота Мартинишина Володимира Петровича «Фармако-токсикологічна оцінка та лікувальна ефективність препарату на основі S-похідної 1,2,4-тріазолу за дерматомікозів у собак» є завершеною науковою працею. За актуальністю, науковою новизною, практичним значенням, достатньою повнотою викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях та оформленням повністю відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів…», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567; наказу Міністерства освіти і науки України «Про затвердження вимог до оформлення дисертації…» від 12 січня 2017 року № 40, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 03 лютого 2017 року за № 155/30023, постанови Кабінету Міністрів України від 06 березня 2019 року № 167 «Про проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії» і пропонується до захисту на здобуття освітньо-наукового ступеня доктора філософії, галузі знань 21 – «Ветеринарна медицина», за спеціальністю 211 «Ветеринарна медицина».

Рецензенти:

Доктор ветеринарних наук,
професор кафедри фармакології та
токсикології Гуфрій Д.Ф.

Кандидат ветеринарних наук,
доцент кафедри хірургії Назарук Н.В.

31 липня 2020 р.

ВІРНО
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ КАДРІВ
ЛЬВІВСЬКОГО
НАЦІОНАЛЬНОГО УНІВЕРСИТЕТУ
ВЕТЕРИНАРНОЇ МЕДИЦИНИ
ТА БІОТЕХНОЛОГІЙ
імені С.З.ҐЖИЦЬКОГО

ВІДДІЛ КАДРІВ
ЗКПО 00492990