

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. Гжицького **Саїда Валіда Саміра** на тему «**Стан
захисних систем організму собак за токсокарозою інвазії та деякі фактори
їх регуляції**», що подається на здобуття освітньо-наукового ступеня доктора
філософії, галузі знань 21 «Ветеринарна медицина», за спеціальністю 211
«Ветеринарна медицина»

1. Актуальність теми досліджень

Результати проведених досліджень та узагальнення даних літератури вказують на те, що серед інвазійних хвороб собак найбільш поширеними на території нашої країни та за її межами є шлунково-кишкові гельмінтози, серед яких провідне місце займає токсокароз – нематодозна інвазія з підряду *Ascaridata*. Відомо, що статевозрілі токсокари викликають кишкову форму захворювання, а личинки – вісцеральну. В процесі міграції та життєдіяльності личинки токсокар спричиняють тяжкі ураження організму собак аж до летальних.

Ряд науковців вивчали патогенез, діагностику та лікування собак за розвитку токсокарозу. Проте залишаються нез'ясованими деякі механізми активації процесів вільнорадикального окиснення ліпідів за розвитку токсокарозу у собак, їх взаємозв'язок та взаємообумовленість із станом захисних систем організму, особливо імунної, яка тісно пов'язана з системою антиоксидантного захисту організму, оскільки при зниженні гуморальної і клітинної ланок імунної системи знижується активність антиоксидантної системи та зростає інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів та утворення вільних радикалів, які є шкідливими для клітин організму.

Для лікування м'ясоїдних тварин за токсокарозу широко використовують препарати на основі фенбендазолу, які не володіють сенсibilізуючою, канцерогенною, ембріотоксичною, мутагенною, тератогенною та алергенною діями, не подразнюють шкіру та слизові оболонки тварин, не впливають на перебіг вагітності у тварин.

Науковцями встановлено стимулювальний вплив розторопші плямистої на антиоксидантний та імунний статус організму тварин за різних негативних чинників. Однак, комплексне застосування розторопші плямистої та фенбендазолу на функцію печінки та захисні системи організму собак на даний час у науковій літературі висвітлене недостатньо.

У зв'язку з цим, науково-практичне зацікавлення становить створення препаратів на основі фенбендазолу та розторопші плямистої для підвищення антиоксидантного захисту та імунного потенціалу собак за токсокарозу. Проведення досліджень у такому напрямку є актуальним і на часі та має значну перспективу.

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

Дисертаційна робота є розділом комплексної наукової тематики кафедри паразитології та іхтіопатології Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького «Еколого-фауністичний моніторинг, прогнозування та заходи боротьби з основними інвазійними хворобами тварин, птиці і риб у Західному регіоні України» (ДР 0116U004263, 2016–2020 рр.) та кафедри фармакології та токсикології «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. Наукова новизна отриманих результатів

Вперше проведено порівняльний аналіз і вивчено стан клітинної, гуморальної та неспецифічної ланок імунітету, інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів, активність системи антиоксидантного захисту та функціональний стан печінки у собак за експериментального токсакарозу та дії досліджуваних коригуючих чинників. Розроблено новий препарат «Фенбенсил», виготовлений на основі фенбендазолу та розторопші плямистої. Науково обґрунтовано і експериментально підтверджено доцільність застосування препарату «Фенбенсил» собакам за розвитку токсакарозної інвазії. Експериментально доведено коригувальний вплив препарату «Фенбенсил» на стан імунної та антиоксидантної систем, інтенсивність процесів пероксидного окиснення ліпідів, протеїнсинтезувальну функцію та функціональний стан печінки собак за умов розвитку токсакарозу.

4. Теоретичне та практичне значення результатів дисертації

Розроблено новий комплексний препарат «Фенбенсил» та затверджено Технічні умови України. Теоретично обґрунтовано і практично доведено, що задавання препарату «Фенбенсил» собакам за токсакарозу сприяє швидкому відновленню гемопоетичної, антиоксидантної імунобіологічної функцій, а також функціонального стану печінки та протеїнсинтезувальної її функції.

Отримано нові комплексні дані, що характеризують стан імунної та антиоксидантної систем організму собак за умов експериментального токсакарозу та за дії препаратів «Фенбендазол» і «Фенбенсил». Досліджено динаміку показників ензимної та неензимної ланок системи антиоксидантного захисту, імунної системи, протеїнсинтезувальної функції та функціонального стану печінки собак за експериментального токсакарозу. Доведено і проаналізовано функціональний зв'язок між імунним потенціалом та активністю системи антиоксидантного захисту та інтенсивністю процесів пероксидного окиснення ліпідів у собак за умов застосування препаратів «Фенбендазол» і «Фенбенсил».

5. Використання результатів роботи

Для ефективного лікування собак, за розвитку токсакарозу та зменшенню побічних ефектів на імунну, антиоксидантну системи, та обмін

речовин рекомендуємо використовувати фенбенсил у дозі 350 мг на 3 кг маси тварини один раз на добу протягом трьох діб.

Матеріали дисертаційної роботи рекомендуємо використовувати в освітньому процесі та науково-дослідній роботі здобувачів вищої освіти спеціальності 211 «Ветеринарна медицина» та слухачів післядипломної освіти у закладах вищої освіти України.

6. Особиста участь автора в одержанні наукових та практичних результатів, що викладені в дисертаційній роботі

Дисертант самостійно провів пошук та аналіз літературних джерел за темою дисертаційної роботи, брав участь у формуванні схеми проведення дослідів, здійснював підбір методів та методик, експериментальних досліджень. Інтерпретація й узагальнення одержаних результатів, оформлення висновків дисертації та формулювання практичних рекомендацій проведені спільно з науковими керівниками.

Дисертаційна робота виконана й оформлена відповідно з вимогами МОН України. Вона написана державною мовою, легко читається. Стиль викладу логічний, послідовний, з аргументацією положень, висновків і рекомендацій для практики.

7. Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертації доповідались, обговорювались та отримали позитивну оцінку на щорічних звітах Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького у 2016–2020 рр.; XVII Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених «Молоді вчені у вирішенні актуальних проблем біології, тваринництва та ветеринарної медицини», присвячена 100-річчю від дня народження доктора біологічних наук Третьєвича Володимира Івановича (6–7 грудня 2018, Львів); Всеукраїнській науковій конференції «Сучасні методи діагностики, лікування та профілактика у ветеринарній медицині» (29-30 жовтня 2018, Львів).

8. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та пропозицій виробництву, викладених у дисертації

Дисертаційна робота Саїда Валіда Саміра базується на фактичному матеріалі, одержаному в результаті експериментальних досліджень, виконаних на кафедрах: фармакології та токсикології, паразитології та іхтіопатології Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького, у лабораторії фармакології та токсикології Державного науково-дослідного контрольного інституту ветпрепаратів та кормових добавок. Для виконання роботи автор використав сучасну апаратуру та обладнання, токсикологічні, гематологічні та біохімічні дослідження. Статистичні методи досліджень вміло поєднав при проведенні експериментів.

Результати проведених досліджень значно розширюють і поглиблюють сучасні уявлення про механізм токсичної дії токсикарозу у собак на імунну функцію й антиоксидантний потенціал їх організму. Дослідження показали

можливість фармакологічної корекції виявлених метаболічних змін у собак за умов експериментального токсокарозу розробленим імунотропним засобом.

Комплексна оцінка морфологічних і біохімічних показників крові собак дає змогу всебічно оцінити ступінь ураження організму собак збудником токсокарозу та вибрати відповідні способи корекції захисних систем організму тварин.

У крові собак за експериментального токсокарозу встановлено вірогідне зниження кількості еритроцитів на 37,5 %, рівня гемоглобіну – на 37,6 %, а також збільшення кількості лейкоцитів на 48,1 %. При цьому у крові інвазованих собак встановлена еозинофілія, яка відображає інтенсивність алергічної реакції, спричиненої токсокарами. Поряд із еозинофілією у крові інвазованих собак спостерігали також і збільшення числа нейтрофілів та моноцитів. У крові собак дослідної групи на 20 і 25 доби дослідів кількість лімфоцитів була вірогідно меншою за показник контролю, відповідно, на 13,13 і 16,2 %.

У інвазованих собак зафіксовано порушення протеїнсинтезувальної функції печінки (зниження рівня загального протеїну на 9,6 %, альбумінів – на 11,0 %, альбуміново-глобулінового коефіцієнту на 37,3 %, а також підвищення рівня глобулінів на 11,0 %) та функціонального стану печінки (підвищення активності АлАТ – на 59,1 %, АсАТ – на 45,4 %).

На основі власних експериментальних досліджень встановлено, що розвиток токсокарозу у собак, викликаний експериментальним зараженням збудником токсокарозу у дозі 5000 інвазійних яєць *T. canis* на кг маси тіла, сприяє посиленому утворенню вільних радикалів, які негативно впливають на мембрани клітин. У цілому, одержані нами результати досліджень вказують на те, що розвиток токсокарозу у собак призводить до значного та вірогідного ($P < 0,001$) прискорення утворення і накопичення в крові собак у всі періоди дослідження, вмісту дієвих кон'югатів та ТБК-активних продуктів.

При дослідженні стану антиоксидантної системи організму собак встановлено, що активність каталази та супероксиддисмутази у крові дослідної групи собак на 5 добу дослідів дещо зростала, однак у подальшому активність вказаних ензимів у крові собак інвазованих збудником токсокарозу знижувалася. При дослідженні глутатіонової ланки антиоксидантної системи встановлено зниження її активності, на що вказує зниження рівня відновленого глутатіону та ензимів: глутатіонредуктази і глутатіонпероксидази.

Інвазування собак збудником токсокарозу спричиняло імунодепресивний вплив на активність імунної системи, на що вказує зниження показників усіх ланок імунного захисту. Зокрема, у крові інвазованих собак встановлено зниження фагоцитарної активності нейтрофілів на 4,8 %, фагоцитраного індексу – на 7,1 %, БАСК і ЛАСК – на 6,1 і 5,9 %, кількості Т-лімфоцитів на 6,9 %, кількості В-лімфоцитів на 4,7 % та підвищення рівня ЦІК на 60,0 %.

Розроблено новий комплексний препарат «Фенбенсил» та затверджено Технічні умови України. Теоретично обґрунтовано і практично доведено, що задавання препарату «Фенбенсил» собакам за токсокарозу сприяє швидкому відновленню гемопоетичної, антиоксидантної імунобіологічної функцій, а також функціонального стану печінки та протеїнсинтезувальної її функції.

Встановлено, що при застосуванні фенбендазолу кількість еритроцитів та вміст гемоглобіну у крові інвазованих собак зростали порівняно з контрольною групою, однак не доходили до фізіологічних величин. Лише у другій дослідній групі тварин, яким застосовували фенбенсил, встановлено підвищення вказаних показників протягом усього досліду. На 25 та 30 добу досліду кількість еритроцитів та вміст гемоглобіну коливалися у межах фізіологічних величин.

При визначенні кількості лейкоцитів встановлено, що у крові інвазованих собак вони зростали і найвищою кількістю лейкоцитів була на 20, 25 і 30 доби досліду. При задаванні препаратів «Фенбендазол» та «Фенбенсил» встановлено зниження кількості лейкоцитів вже починаючи з 10 доби досліду.

Застосування препарату «Фенбенсил» собакам за умов експериментального токсокарозу спричинило нормалізуючий вплив на показники протеїнового обміну, зокрема підвищення рівня загального протеїну, альбумінової фракції та зниження глобулінової, а також відновлення альбуміново-глобулінового співвідношення. Разом з цим у сироватці крові собак на тлі експериментального токсокарозу зафіксовано зниження активності досліджуваних трансаміназ. Так, встановлено, що на 30 добу досліду активність АлаТ у сироватці крові собак, яким задавали фенбендазол, знизилася на 21,7 %, а у тварин, яким задавали фенбенсил – на 37,3 %. При цьому активність АсАТ у сироватці крові собак першої і другої дослідних груп на 30 добу досліду відповідно знизилася на 22,8 і 32,1 %.

При вивченні активності ензимної ланки системи антиоксидантного захисту, а саме каталази, супероксиддисмутази, глутатіонпереоксидази, глутатіонредуктази, а також рівня відновленого глутатіону у тварин дослідних груп встановлено підвищення активності даних показників. Застосування інвазованим собакам препарату «Фенбенсил» сприяло вірогіднішому підвищенню антиоксидантного статусу організму собак другої дослідної групи, оскільки до даного препарату входить розторопша плямиста, яка проявляє антиоксидантні властивості завдяки наявності у своєму складі речовину силімарин, яка відновлює пошкоджені клітини печінки.

Варто зазначити, що найнижчий рівень дієнових кон'югатів та ТБК-активних продуктів був у крові собак, яким застосовували препарат «Фенбенсил», на 25 і 30 доби досліду. Пригнічення процесів пероксидного окиснення ліпідів за лікування собак фенбенсилом зумовлене активацією в організмі тварин метаболічних процесів, у яких приймають участь ензими, у тому числі і ензими-антиоксиданти, що каталізують процеси пероксидного окиснення і фосфорилювання, а також посилення еритропоетичної функції кісткового мозку. На 30 добу досліду рівень дієнових кон'югатів у крові другої дослідної групи становив $0,29 \pm 0,02$ одА/мл, а ТБК-активних продуктів – $25,2 \pm 0,40$ мкмоль/л.

Згодовування препарату «Фенбенсил» собакам за експериментального токсокарозу спричиняло нормалізуючий вплив на імунну функцію організму, про що вказує збільшення кількості Т-лімфоцитів у крові собак дослідних груп на 3,0 і 7,2 % та В-лімфоцитів – на 2,5 і 4,6 % відповідно.

При вивченні впливу фенбендазолу та фенбенсилу на неспецифічну ланку імунної системи, а саме на фагоцитарну активність нейтрофілів та фагоцитарний індекс встановлено зростання даних показників, особливо у дослідній групі тварин, яким застосовували фенбенсил, до складу якого входить розторопша та фенбендазол.

Позитивний вплив застосування препаратів «Фенбендазол» та «Фенбенсил» встановлено і на гуморальну ланку природнього захисту організму собак за умов експериментального токсокарозу. Про що вказує зростання БАСК – на 4,1 і 5,9 % ($P < 0,001$), ЛАСК – 5,0 і 6,2 % ($P < 0,001$).

Дослідження показали, що застосування препарату «Фенбенсил» більшою мірою впливає на відновлення антиоксидантного й імунного потенціалу у собак за експериментального токсокарозу, ніж задавання препарату «Фенбендазол». Складники препарату «Фенбенсил» доповнюють призначену терапію і за умов сумісного їх застосування хворим на токсокароз собакам проявляють високу лікувальну ефективність.

Результати проведених досліджень збагачують фармакологічну характеристику Фенбенсилу, вказують на його достатньо виражений захисний вплив на печінку за експериментального токсокарозу у собак та є переконливим доказом про доцільність застосування вищевказаного препарату у практиці ветеринарної медицини.

Проведені дослідження підтверджують доцільність застосування препарату «Фенбенсил» собакам за розвитку токсокарозу.

Такий значний об'єм досліджень дозволив дисертанту виконати поставлені завдання, сформулювати науково обґрунтовані висновки та розробити пропозиції для виробництва.

Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій підтверджується високим методичним рівнем поставлених експериментів, логічністю та послідовністю їх виконання, достатньою кількістю експериментів, відповідністю методів досліджень поставленим меті і завданням, високим ступенем вірогідності отриманих результатів.

Первинна документація оформлена згідно з чинними вимогами. Результати досліджень, наукові положення, винесені на захист, висновки дисертації Саїда Валіда Саміра – обґрунтовані й відповідають вимогам ДАК України.

9. Висновок щодо проведення біоетичної експертизи дисертаційних досліджень

При виконанні експериментальних досліджень дисертаційної роботи всі маніпуляції з тваринами, задіяними в експериментах, проводили згідно з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001).

Дисертаційна робота виконана на кафедрах: фармакології та токсикології, паразитології та іхтіопатології Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького, наукові

керівники – доктор ветеринарних наук, професор, ректор Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького Стибель Володимир Володимирович; доктор ветеринарних наук, професор кафедри фармакології та токсикології Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького, професор Гутий Богдан Володимирович.

10. Перелік публікацій за темою дисертації із зазначенням особистого внеску здобувача.

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 7 наукових праць, у тому числі 4 статей у наукових фахових виданнях України, 1 стаття у періодичних наукових виданнях інших держав, які входять до складу Європейського Союзу, 1 технічні умови та 1 тези наукових доповідей.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

Статті у фахових наукових виданнях України:

1. **Саїд В.,** Стибель В. В., Гутий Б. В., Прийма О. Б. Сучасний погляд на проблему токсокарозу у собак. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія Ветеринарні науки.* 2018. Т. 20. № 83. С. 411–416. (Здобувач зібрав та опрацював літературу за темою статті).

2. **Саїд В.,** Стибель В. В., Гутий Б. В., Прийма О. Б., Мазур І. Я. Протеїнсинтезувальна функція та функціональний стан печінки собак за експериментального токсокарозу. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія Ветеринарні науки.* 2020. Т. 22. № 98. С. 132–137. (Здобувач провів дослідження та підготував статтю до публікації).

3. **Said W. S.,** Stybel V. V., Gytyj B. V., Pryima O. B., Sobolta A. G., Leskiv K. Y., Dytiuk M. P. The state of the immune system of dogs in experimental toxocariasis. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences.* 2020. Vol. 3(3). P. 20–24. (Здобувач брав участь у проведенні досліджень, аналізі отриманих результатів та написанні статті).

4. **Саїд В.,** Стибель В. В., Гутий Б. В., Прийма О. Б. Система антиоксидантного захисту організму собак в умовах експериментального токсокарозу. *Вісник ПДАА.* 2020. № 3. С. 233–240. (Здобувач брав участь у проведенні досліджень, аналізі отриманих результатів та написанні статті).

Статті у періодичних наукових виданнях інших держав, які входять до складу Європейського Союзу:

5. **Said V. S.,** Stybel V. V., Gytyj B. V., Pryima O. B., Sobolta A. G., Leskiv K. Y. Morphological parameters of dogs' blood under experimental toxocariasis. *Colloquium-journal,* 2020, № 23 (75). P. 7–10. (Здобувач провів дослідження та підготував статтю до публікації).

Наявність завершеної наукової розробки – технічні умови

6. Стибель В. В., Гутий Б. В., **Саїд В. С.,** Курилас Л. В. (2020). Технічні умови України ТУ У 21.2-00492990-027:2020. Препарат «Фенбенсил».

Затверджені ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок від 10.03.2020.
(Дисертант брав участь у проведенні дослідів, оформленні технічних умов).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

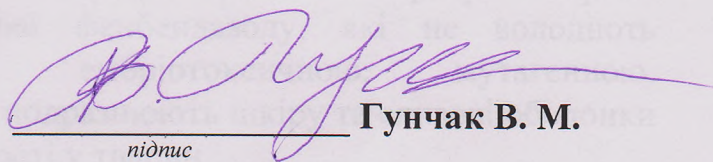
Тези наукових доповідей:

7. Саїд В. С., Стибель В. В., Гутий Б. В., Прийма О. Б. Вплив токсокарозної інвазії на морфологічні показники крові собак. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні проблеми сучасної біології, тваринництва та ветеринарної медицини» 4–5 жовтня 2018 р. *Біологія тварин*. Львів, 2018. Т. 20, № 3. С. 160. (Здобувач брав участь у проведенні досліджень, аналізі результатів та підготовці тез до друку).

Дисертаційна робота Саїда Валіда Саміра «Стан захисних систем організму собак за токсокарозної інвазії та деякі фактори їх регуляції» є завершеною науковою працею. За актуальністю, науковою новизною, практичним значенням, достатньою повнотою викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях, 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 12.01.2017 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,
завідувач кафедри фармакології
та токсикології


підпис **Гунчак В. М.**

Кандидат біологічних наук, доцент,
доцент кафедри фармакології
та токсикології


підпис **Харів І. І.**
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ КАДРІВ
Львівського
НАЦІОНАЛЬНОГО УНІВЕРСИТЕТУ
ВЕТЕРИНАРНОЇ МЕДИЦИНИ
ТА БІОТЕХНОЛОГІЙ
ІМЕНІ С.З.ГУЩИНЬКОГО