

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора биологических наук, доцента, заведующей кафедрой паразитологии и ветсанэкспертизы, анатомии и патанатомии им. профессора С.Н. Никольского ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет» Дилековой Ольги Владимировны на диссертацию Давыдова Евгения Владимировича на тему «Теоретическое и экспериментальное обоснование применения фотодинамической терапии спонтанных злокачественных опухолей в ветеринарной медицине» представленной в диссертационный совет 24.2.334.02 (Д 24.2.334.02) на базе ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук по специальности 4.2.1 – Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология.

1. Актуальность темы

В настоящее время заболеваемость злокачественными новообразованиями среди животных продолжает расти. Достижения противоопухолевой терапии в ветеринарии за последние годы способствовали снижению смертности при некоторых видах рака. Однако для ряда злокачественных опухолей, особенно сложной локализации, эффективность доступных способов лечения остается недостаточной. Это обуславливает необходимость поиска и внедрения в клиническую ветеринарию более совершенных методов диагностики и лечения. Внедрение в ветеринарную онкологию лазеров для лечения злокачественных опухолей, является актуальной задачей. В частности, применение целенаправленных методов, таких как фотодинамическая терапия, позволяющая эффективно лечить злокачественные опухоли, минимально затрагивая здоровые ткани организма, является перспективным направлением в ветеринарной онкологии. Особенно следует отметить, что данная методика позволяет эффективно лечить опухоли сложной локализации, что зачастую позволяет избежать операций у животных, сохраняя качество жизни, а у владельцев животных отсутствует дискомфорт, связанный с уходом за больным животным. Таким образом, диссертационное исследование Давыдова Евгения Владимировича, посвященное эффективности применения метода фотодинамической терапии для диагностики и лечения онкологических болезней с основными

гистотипами и разной локализацией опухолей у домашних животных, является актуальным и своевременным.

2. Новизна полученных результатов

Сформулированы основные положения нового научного направления в ветеринарной онкологии – флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия злокачественных опухолей у животных. Впервые разработана и научно обоснована методика фотодинамической терапии сарком мягких тканей у собак и кошек. Изучена терапевтическая эффективность и внедрена в клиническую ветеринарную практику методика фотодинамической терапии рака молочной железы у мелких домашних животных. Разработана методика фотодинамической терапии злокачественных опухолей кожи у мелких домашних животных с помощью полупроводниковых лазеров и фотосенсибилизатора. Научно обоснована и внедрена в ветеринарную практику методика фотодинамической терапии злокачественных опухолей ротовой полости у мелких домашних животных, осуществлена оценка лечебного эффекта при саркоме, плоскоклеточном раке и меланоме ротовой полости. Экспериментально подтверждена безопасность применения метода фотодинамической терапии у мелких домашних животных, исследованы возможные побочные эффекты лазерного излучения и фотосенсибилизатора.

Научная новизна исследований подтверждена двумя патентами: RU 2604412 «Фотодинамическая терапия злокачественного новообразования животного»; RU 2604388 «Флуоресцентная диагностика злокачественного новообразования животного».

3. Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертации

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе Давыдова Е. В. обоснованы и подтверждены значительным количеством фактического материала. Работа выполнена на кафедре «Ветеринарная медицина» Института ветеринарии, ветеринарно-

санитарной экспертизы и агробезопасности ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)» в период с 2014 по 2024 годы. Экспериментальная часть работы выполнена в учебной ветеринарной клинике Института ветеринарии, ветеринарно-санитарной экспертизы и агробезопасности ФГБОУ ВО «МГУП» (в настоящее время ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»), в ветеринарных клиниках города Москвы и Московской области: «Велес», «Тигрёнок», «Росвет», «Ветмастер» с 2014 по 2023 г.

Объектом исследования служили мелкие домашние животные собаки и кошки разных породных и половых групп в количестве 2485 голов с различными онкологическими заболеваниями. В работе использовали комплексный методический подход, включающий клинический осмотр животного, результаты гематологических, биохимических анализов, инструментальных (ультразвуковое сканирование, рентгенография, флуоресцентная диагностика) и морфологических (цитологическое, гистологическое) исследований.

Диссертантом четко сформулированы цель исследования на основе анализа научной литературы. Для ее реализации было поставлено 6 задач, которые дают представление об объеме проведенных исследований. В своей работе автор использовал широкий спектр классических и современных методов исследования. Каждый из этих методов, дополняя друг друга позволил получить новые данные и уточнить имеющиеся сведения.

4. Значимость для науки и производства полученных соискателем результатов

Результаты исследований Давыдова Е. В. вносят новые сведения в патологическую анатомию, патологическую гистологию, патологическую физиологию, а также в терапию, хирургию и онкологию мелких домашних животных.

Результаты исследований могут быть использованы в научно-исследовательской работе, посвященной онкологии мелких домашних

животных, в учебной работе в рамках реализации учебных планов по ряду дисциплин высших и средних учебных заведений в соответствии с федеральными образовательными стандартами, при написании научных публикаций, учебно-методической литературы.

5. Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертационная работа написана по общепринятой форме и включает в себя следующие разделы: оглавление, актуальность работы, обзор литературы, собственные исследования, обсуждение результатов исследования, заключение, выводы, практические предложения.

Список использованной литературы включает 423 источника, в том числе 318 иностранных авторов. Диссертация оформлена в соответствии с действующими требованиями к докторским диссертациям, иллюстрирована 159 таблицами, 105 макро- и микрофотографиями. Текст диссертации читается легко.

В разделе *«Введение»* автором обоснованы актуальность и степень разработанности темы исследования, сформулирована цель, определены задачи, освещена научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, степень достоверности и апробация результатов, публикация результатов исследования, представлены положения, выносимые на защиту.

В главе *«Обзор литературы»* отражены история фотодинамической терапии в отечественной и клинической ветеринарии, характеристика фотосенсибилизатора Фотодитазин, механизм фотодинамического эффекта, Принцип метода флуоресцентной диагностики. Представлены данные по применению фотодинамической терапии саркомы мягких тканей, рака молочной железы, опухолей кожи и ротовой полости.

В главе *«Собственные исследования»* изложены результаты, полученные в ходе проведенного соискателем исследования - приводится характеристика группы животных с саркомой мягких тканей, раком молочной

железы, злокачественными опухолями кожи (базальноклеточная опухоль, плоскоклеточный рак, меланома) и ротовой полости (саркома, плоскоклеточный рак, меланома). Представлены данные оценки эффективности применения метода фотодинамической терапии при лечении сарком мягких тканей, рака молочной железы, опухолей кожи и ротовой полости. Описаны результаты изучения безопасности применения метода фотодинамическая терапия у мелких домашних животных.

В главе *«Материалы и методы исследований»* приводятся сведения о применении в ходе научной работы комплекса современных диагностических методов исследования: результаты осмотра животных с онкологическими заболеваниями, инструментальные методы диагностики (рентгенография, ультразвук), гематологические, биохимические, цитологические, морфологические. Описана методика анестезиологического пособия при проведении фотодинамической терапии, флуоресцентной диагностики, проведения фотодинамической терапии опухолей. Представлены критерии оценки эффективности лечения.

Соискатель приводит сведения о месте проведенных исследований – кафедра и учебная ветеринарная клиника «Ветеринарная медицина» института ветеринарии, ветеринарно-санитарной экспертизы и агробезопасности ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», в ветеринарных клиниках города Москвы и Московской области: «Велес», «Тигрёнок», «Росвет», «Ветмастер».

Всего было исследовано 2 485 животных (собак и кошек) с различными онкологическими заболеваниями. Для эксперимента было отобрано 289 животных с новообразованиями различного генеза. Из них: кошки – 166 особей (57,4% от общего числа), в возрасте от 6 до 22 лет (средний возраст – 12,6 лет), собаки – 123 особи (42,6% от общего числа), в возрасте от 7 до 16 лет (средний возраст – 10,6 лет). Из этих животных были сформированы опытные группы, в зависимости от характера новообразований. Группы формировались в течение всего срока исследования. Стадию онкологического

процесса ставили, основываясь на рекомендациях ВОЗ по TNM классификации опухолей у домашних животных под редакцией L.N. Owen.

В главе *«Обсуждение полученных результатов»* автор, сопоставляя полученные данные с данными литературы подводит итог диссертационного исследования.

В главе *«Заключение»* автор в соответствии с поставленными задачами приводит 8 выводов, которые логично вытекают из результатов собственных исследований и формулирует практические предложения.

6. Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 38 печатных работ, из них - в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ для публикации основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук – 27 статей, в материалах конференций – 9 публикаций. Получено 2 патента на изобретение: RU 2604412 С2 «Фотодинамическая терапия злокачественного новообразования животного», RU 2604388 «Флуоресцентная диагностика злокачественного новообразования животного».

7. Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат изложен на 45 страницах и полностью соответствует содержанию диссертации. Заключение, практические предложения в автореферате и диссертации идентичны.

8. Конкретные рекомендации по использованию результатов диссертационной работы

На основе результатов диссертационного исследования Давыдова Е. В. разработаны схемы применения нового эффективного метода лечения злокачественных новообразований кожи, мягких тканей, молочной железы, ротовой полости – фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором Фотодитазин у мелких домашних животных (собак и кошек).

Полученные данные по диагностике, клинико-морфологической характеристике злокачественных новообразований кожи, мягких тканей, молочной железы и ротовой полости, лечению при помощи фотодинамической терапии с применением лицензированного отечественного фотосенсибилизатора Фотодитазин (Россия, регистрационный номер ЛС-001246 от 10.02.2006) с терапевтическим лазерным аппаратом, излучающим когерентный луч света в красном диапазоне с длиной волны 662 ± 2 нм, можно использовать в ветеринарной практике при приеме мелких домашних животных с онкологическими заболеваниями.

9. Замечания, вопросы и пожелания по диссертации

В целом принципиальных возражений и замечаний по диссертационной работе Давыдова Евгения Владимировича. не возникало. Но хотелось бы отметить некоторые пожелания и получить ответы на вопросы:

1. В качестве замечания, хотелось бы отметить частичную информативность всех представленных рисунков гистологического строения опухолей как до, так и после применения фотодинамической терапии. На рис. 44 стр. 211 в подрисуночной подписи указано «Собака В., базальноклеточный рак кожи Т3, окрашивание Гематоксилин-Эозином, ув. $\times 100$ », однако, на данной фотографии опухолевая ткань отсутствует.

2 Можно ли применять фотодинамическую терапию при висцеральных опухолях, а также круглоклеточных (мастоцитомы, плазмоцитомы, экстранодальная лимфома) и гистиоцитарных опухолях кожи?

3. Согласно материалам и методам стадию онкологического процесса вы ставили, основываясь на рекомендациях ВОЗ по TNM классификации опухолей. У каждого вида опухолей существует своя классификация и годы пересмотра с учетом новых исследований. За какой год вы брали рекомендации ВОЗ для каждого вида опухолей? Почему вы не использовали существующие классификации для рака молочной железы и сарком мягких тканей, рекомендованных для мелких домашних животных?

4. В главе «4.2 Результаты применения метода фотодинамическая терапия при лечении рака молочной железы» вы описываете лечение при поражении одного молочного пакета. Однако у животных часто поражаются 2-3 молочных пакета, причем, в каждом могут быть разные типы рака. Как при данном поражении проводить фотодинамическую терапию?

5. Как при пальпации вы определяли состояние сторожевых лимфатических узлов на наличие метастазов при раке молочной железы, состояние при лечебном патоморфозе?

6. Как вы дифференцировали меланому от меланоцитарных опухолей кожи и ротовой полости? Как определяли стадию меланомы ротовой полости? Какой тип меланомы кожи и ротовой полости вы чаще регистрировали у собак и кошек?

7. Каков механизм накопления фотосенсибилизатора в опухолевой ткани при введении его внутривенно? С какими клеточными рецепторами он связывается в опухолевой клетке? Он накапливается только в первичном очаге? Если имеется в организме метастаз, опухолевый эмбол – Фотодитазин также в них будет накапливаться? Есть ли возможность оценить его накопление в других тканях, внутренних органах кроме первичного очага, расположенного в коже, ротовой полости?

8. Чем обусловлен выбор вами фотосенсибилизатора Фотодитазин? Какими качественными характеристиками он отличается от других фотосенсибилизаторов, представленных на Российском рынке?

Указанные пожелания и имеющиеся вопросы ни в коей мере не снижают научную и практическую ценность рецензируемой работы, носят, в основном, дискуссионный характер, и не влияют на ее общую положительную оценку.

10. Заключение

Докторская диссертация Давыдова Евгения Владимировича на тему «Теоретическое и экспериментальное обоснование применения фотодинамической терапии спонтанных злокачественных опухолей в ветеринарной медицине» является самостоятельной законченной научно -

