

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина», доктор ветеринарных наук, профессор РАН

С.В. Позябин

« 03 » 2025

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Давыдова Евгения Владимировича на тему: «Теоретическое и экспериментальное обоснование применения фотодинамической терапии спонтанных злокачественных опухолей в ветеринарной медицине», представленную к защите в диссертационный совет 24.2.334.02 (Д 24.2.334.02), созданный 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.

Актуальность темы диссертации.

Онкологические заболевания у животных представляют одну из наиболее значимых проблем как в отечественной ветеринарии, так и в ветеринарии других стран.

До сих пор актуальной проблемой является диагностика и терапия злокачественных новообразований у животных. При этом важной задачей является лечение опухолей сложной локализации, терапия возрастных животных и группы анестезиологического риска. Поэтому изучение и внедрение в клиническую ветеринарную практику новых способов лечения опухолей представляет собой важное направление исследований в области ветеринарной медицины. Сейчас в ветеринарной онкологии лекарственная противоопухолевая терапия является основным системным методом лечения злокачественных опухолей. В то время как хирургия, лучевая терапия и криодеструкция являются основными методами локального лечения, у которых есть как положительные, так и отрицательные аспекты их применения. Поэтому необходимо изучать и внедрять в ветеринарию новые эффективные и безопасные для пациентов методы лечения. Одним из таких методов является фотодинамическая терапия, которую можно применять как альтернативный метод локального воздействия на опухоль. Преимуществом фотодинамической

терапии, относительно других методов лечения, является то, что это метод целенаправленного воздействия на опухолевые клетки, минимально затрагивающий здоровые ткани организма.

Сущность метода фотодинамической терапии заключается в том, что в организм животного вводится лекарственное вещество – фотосенсибилизатор, которое избирательно накапливается в опухоли. Затем новообразование облучается лазером, под действием которого происходит каскад фотохимических реакций, с выделением синглетного кислорода и других активных форм кислорода. Эти реакции, являясь сильными окислителями, оказывают цитотоксическое влияние на опухолевые клетки. Фотосенсибилизаторы не обладают выраженными токсическими и побочными эффектами. Следует отметить, что при фотодинамической терапии нет необходимости применять наркоз, данный метод не несет лучевой нагрузки. Особенно важно, что фотодинамическая терапия имеет хорошие перспективы для лечения опухолей сложной локализации, например, в области дефицита тканей – конечности или ротовая полость. Применение фотодинамической терапии позволяет сохранить анатомическую целостность организма пациента и избежать калечащих операций.

Использование лазеров и непосредственно фотодинамической терапии нашло свое широкое применение в медицине и имеет большой потенциал в ветеринарии. В том числе важно отметить, что изучение фотодинамической терапии в ветеринарии не только повышает эффективность лечения опухолей у животных, но и даёт основу для дальнейших исследований данного способа лечения в медицине.

Исходя из вышеизложенного, изучение вопросов патогенеза злокачественных опухолей у животных, а также поиск новых эффективных целенаправленных и безопасных методов лечения новообразований является актуальным, целесообразным как с точки зрения разработки новых направлений лечения в ветеринарной онкологии, так и является основой для применения в медицине, чему посвящена диссертационная работа Давыдова Евгения Владимировича, исследования в которой своевременны для ветеринарной науки.

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

Диссертационная работа написана грамотно, присутствует тщательный всесторонний анализ изучаемого вопроса. Выводы и рекомендации, сделанные соискателем на основании проведенной работы, достаточно обоснованы, соответствуют результатам опытов и сформулированы на достоверных данных. Использование специальных компьютерных программ для статистической обработки данных гарантирует высокую степень точности полученных результатов. Отсутствуют всякие сомнения в достоверности заключения и практических рекомендаций. Представленные материалы свидетельствуют о том, что диссертационная работа Давыдова Евгения Владимировича выполнена

на высоком научно-методическом уровне. Результаты исследования тщательно проанализированы. В работе приводится большое количество рисунков, таблиц и оригинальных фотографий. Основные научные положения и практические рекомендации опубликованы в рецензируемых изданиях и обсуждены на специализированных научных конференциях и конгрессах. Исследования выполнены методически правильно. Автор адекватно использует известные научные методы обоснования полученных результатов, выводов и рекомендаций.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов.

Автором сформулированы основные положения нового научного направления в ветеринарии – фотодинамическая терапия злокачественных опухолей у животных. В том числе впервые разработана и научно обоснована методика фотодинамической терапии сарком мягких тканей, рака молочной железы, злокачественных опухолей кожи и ротовой полости у собак и кошек. Проведена оценка лечебного эффекта.

Автором исследованы возможные побочные эффекты лазерного излучения и применения фотосенсибилизатора, экспериментально подтверждена безопасность применения метода фотодинамической терапии у мелких домашних животных.

Практическая значимость работы заключается в том, что дано теоретическое обоснование и разработаны схемы практического применения в ветеринарных клиниках нового эффективного метода лечения новообразований – фотодинамическая терапия с фотосенсибилизатором Фотодитазин. Теоретически показана роль иммунной системы, которая участвует в развитии отрицательной селекции опухолевых клеток, что позволяет опухоли сформировать соответствующий гистотип (саркома, карцинома, меланома и пр.).

Результаты научных исследований и методика фотодинамической терапии применяются в ветеринарных клиниках России: «Росвет», «Велес», «Тигрёнок», «Ветмастер», «Солнышко», «Зоодом» и др. На практике показаны перспективы и преимущества внедрения данного лечения в клиническую практику. Разработанная методика включена в учебный процесс (специалитет) на кафедре «Ветеринарная медицина» ИВВСЭиАБ ФГБОУ ВО РОСБИОТЕХ, проводятся курсы повышения квалификации ветеринарных врачей.

Научная новизна полученных экспериментальных данных в ходе выполнения докторской диссертации Давыдова Евгения Владимировича подтверждена двумя патентами на метод лечения. Основываясь на результатах исследования, Давыдовым Е.В. изданы методические рекомендации «Фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагностика новообразований у мелких домашних животных» утвержденные РАН.

Соответствие диссертации, автореферата и публикаций критериям «Положения о присуждении ученых степеней».

Диссертационная работа и автореферат написаны в соответствии с требованиями ВАК РФ, изложены хорошим, доступным языком, обильно иллюстрированы таблицами и рисунками. Выводы и практические предложения, изложенные в автореферате и диссертации, идентичны. Автореферат изложен на 45 страницах, содержит основные разделы диссертации и раскрывает ее научные положения. Диссертация и автореферат соответствуют критериям «Положения о присуждении ученых степеней».

Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы.

Изучая диссертационную работу Давыдова Е.В., не возникает сомнений в его самостоятельном выполнении диссертационных исследований, включая анализ взятой для разработки проблемы, формулировку цели и задач исследования, обоснование материалов и методов, формулировку основных положений, выводов и рекомендаций, оформление и написание работы. Личный вклад Давыдова Е.В. заключается в том, что он самостоятельно определил направление исследования, сформулировал цель и задачи исследования.

Автором освоены и применены как классические, так и инновационные методы диагностики и лечения онкологических заболеваний у животных, проведена статистическая обработка полученных данных и подготовлен иллюстративный материал.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность.

Диссертационная работа изложена на 367 страницах печатного текста, содержит 159 таблиц и 105 рисунков. Состоит из введения, обзора литературы, глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, практических предложений, а также списка литературы, включающего публикации отечественных и зарубежных авторов. Список литературы содержит 423 источника, в том числе 318 зарубежных.

В введении соискатель обосновывает актуальность исследований; показывает степень разработанности темы исследований; аргументирует цель и задачи диссертационной работы, научную новизну, теоретическую и практическую значимость; описывает методологию и методы исследований; сообщает о положениях, выносимых на защиту, степени достоверности и апробации результатов исследований, их публикациях, а также об объеме и структуре диссертации.

В первой главе автор приводит подробный анализ литературных данных о злокачественных опухолях кожи, ротовой полости, раке молочной железы и саркоме мягких тканей; описывает классификацию опухолей, их патогенез и

современные способы лечения. Дана характеристика фотосенсибилизатору Фотодитазин, описан механизм фотодинамического эффекта и принцип метода флуоресцентной диагностики. Представлены данные по применению метода фотодинамической терапии для лечения злокачественных опухолей в России и за рубежом.

Во второй главе достаточно подробно изложены этапы исследования. Все методы исследования соответствуют поставленным целям и задачам. В своей работе автор использовал комплексный подход, включающий многоцентровые ретроспективные исследования на достаточно большом количестве животных. Так же были использованы: статистическая обработка данных, общеклинические, гематологические, биохимические, биопсия опухолей, морфологические, цитологические и гистологические, рентгенологические, ультразвуковые, флуоресцентные методы исследования. Приведены критерии эффективности лечения. В ходе исследований выполнялась диагностика онкологической патологии и лечение опухолей мелких домашних животных методом фотодинамической терапии. Применены такие методы научного познания, как наблюдение, эксперимент, анализ, интерпретация и обобщение.

В третьей главе Евгений Владимирович приводит обоснование исследований и теоретические положения диссертационной работы. Описывает теории канцерогенеза, среди которых ведущую роль отводит полиэтиологической теории. Описывает патогенез опухолевого роста и методы лечения в контексте патогенеза. Приводит результаты собственных исследований относительно особенностей накопления фотосенсибилизатора в опухолях, влияния иммунного надзора и отрицательной селекции на гистогенез опухоли, а также о патогенетическом воздействии фотодинамической терапии и снятии режима уклонения опухолевых клеток от иммунной системы.

В четвертой главе Давыдов Е.В. обобщает результаты полученных исследований. В частности, результаты лечения методом фотодинамической терапии и оценку эффективности лечения опухолей у мелких домашних животных: базальноклеточной опухоли; меланомы и плоскоклеточного рака кожи; саркомы мягких тканей; рака молочной железы; саркомы, меланомы и плоскоклеточного рака ротовой полости. Даны подробные описания случаев из клинической практики. В том числе описаны результаты изучения безопасности применения метода ФДТ у животных. Изучено влияние ФДТ на гематологические и биохимические показатели крови, а также непосредственные и отдаленные побочные эффекты. Экспериментально подтверждено отсутствие какого-либо эффекта на организм при воздействии только лазерным излучением или при введении фотосенсибилизатора без облучения лазером.

В пятой главе автор приводит обсуждение результатов исследований. Описывая особенности ФДТ при различных стадиях и типах опухолей, приводит

оценку опухолей, при которых наблюдается высокая и относительно низкая эффективность ФДТ, дает рекомендации по фотодинамической терапии злокачественных опухолей у животных, представляет сравнительный анализ особенностей проведения и эффективности ФДТ у кошек и собак между разными опухолями.

Работа заканчивается заключением, в котором автор на основании полученных результатов делает 8 выводов, из которых сформулированы практические предложения. Диссертационная работа Давыдова Евгения Владимировича написана на профессиональном уровне, хорошо оформлена. Стил ь изложения доступный, читается легко. Принципиальных возражений по содержанию и оформлению работы нет.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати.

Материалы исследования по докторской диссертации Давыдова Евгения Владимировича достаточно полноценно опубликованы в 38 научных работах, в том числе в 11 научных статьях в журналах, входящих в перечень ВАК Министерства образования и науки РФ по специальности 4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология. Оригинальность результатов исследования подтверждена двумя патентами РФ. Основные положения диссертации доложены, обсуждены и одобрены на конференциях различного уровня.

Замечания и вопросы по диссертационной работе.

При рассмотрении диссертационной работы Давыдова Евгения Владимировича на тему «Теоретическое и экспериментальное обоснование применения фотодинамической терапии спонтанных злокачественных опухолей в ветеринарной медицине» принципиальных возражений не возникло. В рамках научной дискуссии хотелось бы прояснить несколько вопросов:

1. Почему фотосенсибилизатор избирательнее накапливается именно в опухолевой ткани?
2. Каковы возможные пути введения фотосенсибилизатора в организм животного? Возможно ли пероральное применение?
3. Какие исследования вы провели для выяснения механизма фотодинамического воздействия на опухолевые клетки?
4. Возможно ли применение ФДТ для лечения опухолей внутри организма?
5. На какую глубину происходит активация фотосенсибилизатора в опухоли?
6. Почему из всех известных фотосенсибилизаторов вы выбрали Фотодитазин?

Указанные вопросы и замечания не снижают научной и практической значимости диссертационной работы, носят главным образом дискуссионный характер. Не влияют на основные положения, заключение диссертации и общую положительную оценку исследований.

Заключение.

Диссертация Давыдова Евгения Владимировича, представленная на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук, является завершенным научно-квалификационным трудом, в котором содержится комплексное решение научной проблемы в области ветеринарной медицины по разработке и внедрению в клиническую практику нового направления лечения – фотодинамическая терапия. Работа имеет научную новизну, теоретическую и практическую значимость. Диссертационная работа в полной мере отвечает требованиям ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации (п. 9-11 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» 24.09.2013 № 842), предъявляемым к докторским диссертациям. А ее автор, Давыдов Евгений Владимирович, заслуживает присуждения ученой степени доктора ветеринарных наук по специальности 4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология.

Диссертация, автореферат и отзыв рассмотрены и одобрены на заседании кафедры ветеринарной хирургии ФГБОУ ВО МГАВМиБ – МВА имени К.И. Скрябина (протокол №3 от 24.02.2025 г.).

Доктор ветеринарных наук, доцент,
доцент кафедры ветеринарной хирургии
ФГБОУ ВО МГАВМиБ – МВА
имени К.И. Скрябина
109472, г. Москва, ул. Академика Скрябина, д. 23
(4.2.1. Патология животных, морфология,
физиология, фармакология и токсикология)

Подпись

Качалин М.Д.
заверяю Начальник административного отдела
Самусенко Е.В.
" 03 " марта 20 25



М.Д. Качалин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина» 109472, г. Москва, ул. Академика Скрябина, д. 23 8 (495) 377-93-17, rector@mgavm.ru