

ОТЗЫВ

официального оппонента Якуниной Марины Николаевны на диссертацию Давыдова Евгения Владимировича на тему: «Теоретическое и экспериментальное обоснование применения фотодинамической терапии спонтанных злокачественных опухолей в ветеринарной медицине», представленную к публичной 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 являются одной из основных причин смертности как у людей, так и у животных, происходящих на фоне полиорганного метастазирования. Однако не менее важной проблемой является развитие болевых и паранеопластических синдромов, связанных с локальным прогрессированием опухолей, что значительно ухудшает качество жизни пациентов. В лечении онкологических патологий основную роль играют локальные методы лечения. В первую очередь, рассматривают оперативное удаление опухоли, однако проведение радикальной операции зависит от локализации процесса. При опухолях сложной локализации так же описаны такие методы локального контроля, как лучевая терапия или крио деструкция, которые можно применять как в качестве основного метода лечения, так и в комбинации с хирургическим методом или системными методами лечения. Несмотря на высокую эффективность этих методов, имеется ряд недостатков, включающих возможное повреждение нормальных тканей и применение общей анестезии.

Одним из перспективных направлений в онкологии является разработка лекарственных изделий, совмещающих в себе диагностические и терапевтические свойства. Препаратом с такими свойствами является фотосенсибилизатор Фотодитазин. Введенный в организм пациента, он избирательно накапливается в опухоли, позволяя проводить флуоресцентную диагностику и фотодинамическую терапию.

Фотодинамическая терапия с 90ых годов рассматривается как альтернативный метод локального контроля опухоли. Большинство литературных источников описывают доклиническую эффективность различных фотосенсибилизаторов на ксенографтах опухолей у лабораторных животных и на культуре опухолевых клеток. В медицинской практике показания основаны на лечении поверхностно локализованных опухолей с эффективностью 60-90%. Единичные наблюдения ветеринарных специалистов показывают эффективность ФДТ при доброкачественных процессах и, в меньшей степени, при злокачественных опухолях у мелких домашних животных.

Таким образом, фотодинамическая терапия является перспективным методом локального лечения новообразований у животных. Отсутствие

структурированных данных и показаний у животных делает актуальным изучением метода при спонтанной патологии у животных. Исходя из вышесказанного, диссертация Давыдова Евгения Владимировича является своевременной и актуальной работой.

Научная новизна.

Диссертационная работа Давыдова Евгения Владимировича заключается в том, что автором впервые изучена терапевтическая эффективность и внедрена в клиническую ветеринарную практику методика фотодинамической терапии рака молочной железы, сарком мягких тканей, опухолей кожи и ротовой полости у собак и кошек. А также доказана безопасность использования метода фотодинамической терапии у мелких домашних животных.

Научно обоснована и внедрена в ветеринарную практику методика фотодинамической терапии злокачественных опухолей у мелких домашних животных.

Изучена и описана эффективность лечения опухолей кожи, рака молочной железы, сарком мягких тканей, опухолей ротовой полости.

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

В рамках проведения исследований по диссертационной работе были разработаны и запатентованы методики: фотодинамическая терапия злокачественных опухолей животных и флуоресцентная диагностика у животных (патенты RU 2604412 и RU 2604388).

Впервые представлены научные данные о режимах лечения злокачественных опухолей методом ФДТ, эффективности данного лечения, особенностях накопления фотосенсибилизатора, безопасности применения ФДТ и возможных осложнениях.

Степень достоверности и обоснованности научных положений, рекомендаций и выводов.

В диссертации Давыдова Евгения Владимировича наиболее обстоятельные сведения представлены в области фотодинамической терапии злокачественных опухолей, а также в области оценки эффективности лечения и изучения безопасности применения фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором Фотодитазин у мелких домашних животных. Достоверность исследований Давыдова Евгения Владимировича обусловлена значительным объёмом проведённых исследований. Работа выполнена на 289 животных с различными спонтанными патологиями в период с 2014 по 2023 год на базе нескольких клиник. Первичная диагностика основана на классическом методологическом подходе, включая как радиологические, так и морфологические методы исследования. Результаты работы оценены на основании рекомендаций ВОЗ по лечению опухолевых заболеваний. Достоверность полученных результатов подтверждается тем, что исследования проводились с последующей статистической обработкой полученных результатов.

Автор провёл обширный анализ зарубежной и отечественной литературы, что позволило ему сформулировать цель и задачи исследования, сделать выводы и дать практические предложения для ветеринарных специалистов.

Факт личного участия соискателя не вызывает сомнений. Анализ результатов исследования показал, что научные положения, рекомендации и выводы, сформулированные в диссертации, сделаны на основании результатов исследований, корректны и соответствуют целям и задачам диссертационной работы, подтверждены большим количеством фактического материала.

Научные положения, рекомендации и выводы – логически вытекают из результатов проведённых исследований. Представлены 8 выводов и 5 рекомендаций по использованию научных результатов, а также результаты апробированы и внедрены в учебный процесс (специалитет) на кафедре «Ветеринарная медицина» ИВВСЭиАБ ФГБОУ ВО РОСБИОТЕХ, проводятся курсы повышения квалификации ветеринарных врачей. Утверждены РАН и изданы методические рекомендации «Фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагностика новообразований у мелких домашних животных».

Практическая и теоретическая значимость полученных данных.

Автором разработан и успешно внедрён в практику новый метод лечения новообразований – фотодинамическая терапия с фотосенсибилизатором Фотодитазин. Метод фотодинамической терапии внедрён в ветеринарные клиники России («Росвет», «Велес», «Тигрёнок», «Ветмастер», «Солнышко», «Зоодом» и др.).

Дано теоретическое обоснование метода фотодинамической терапии 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.).

Соответствие диссертации предъявленным требованиям.

Диссертационная работа представляет собой самостоятельное, законченное научно-обоснованное исследование. Диссертация построена логично, написана хорошим литературным языком.

Диссертация изложена на 367 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, практических предложений и списка литературы, включающего 423 источника, в том числе 318 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 105 рисунками и содержит 159 таблиц.

В введении автор описывает актуальность проблемы, степень разработанности темы исследования, цель и задачи исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы. Описана методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы приведены данные доклинической эффективности лечения на лабораторных животных и клеточных линиях опухолей. Описана

эффективность лечения различных опухолевых патологий в гуманной и ветеринарной медицине, а также стандартные методы лечения исследуемых патологий. Приведены морфологические и клинические классификации опухолевых процессов. Также охарактеризованы механизмы фотодинамического эффекта и принцип метода флуоресцентной диагностики.

В главе материалы и методы подробно охарактеризованы группы пациентов, с учетом морфологической принадлежности и локализации опухолевого процесса, стадии болезни. Описаны основные методы диагностики животных, методы проведения флуоресцентной диагностики и методика проведения фотодинамической терапии опухолей. Приведены критерии оценки полученных результатов лечения на основании ВОЗ.

В главе результаты собственных исследований автор, на основании описанных критериев, показывает эффективность лечения изучаемых опухолевых патологий на основании локализации и стадии процесса. Оценивает процент рецидива, медиану безрецидивного периода и медиану продолжительности жизни, а также годовую и 2-х летнюю выживаемость животных. Кроме того, автор выявляет прогностические критерии ответа на лечение на основании стадии процесса и гистогенеза опухоли, проводит анализ непосредственных и отсроченных побочных эффектов лечения. Отдельно оценивает лечебный ответ у кошек и собак. Глава изобилует иллюстрационным материалом, включая табличные данные и отдельные клинические случаи.

В главе обсуждения результатов автор сравнивает полученные итоги лечения у разных видов животных при схожих гистологических типах опухоли с одинаковой локализацией. Сопоставляет полученные результаты с данными литературы, описывающих как результат ФДТ, так и результат лечения данных патологий стандартными методами, такими как хирургический метод или метод лучевой терапии.

В заключении, на основании полученных результатов, автор делает 8 выводов, соответствующих поставленным задачам. Дает практические рекомендации по лечению.

Список литературы содержит 423 источника, из них 318 зарубежных источников.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертационной работы в научной печати.

Диссертационная работа Давыдова Евгения Владимировича представляет собой завершённый научный труд. Основные результаты диссертации опубликованы в научной печати: автореферат, 38 научных и методических работ, в том числе 27 научных статей в журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии Минобрнауки России, из которых 11 научных статей в журналах, входящих в перечень ВАК РФ по специальности: 4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология. Оригинальность результатов исследований подтверждена двумя

патентами РФ и двумя методическими рекомендациями. Результаты научных исследований полностью отражаются в научной печати.

Соответствие автореферата содержанию диссертации.

К диссертации и автореферату принципиальных замечаний нет. Диссертация легко читается и воспринимается, однако в процессе ознакомления с материалами работы у оппонента возник ряд вопросов, на которые хотелось получить научно-обоснованные ответы, согласно полученным результатам исследования.

Диссертация Давыдова Евгения Владимировича «Теоретическое и экспериментальное обоснование применения фотодинамической терапии спонтанных злокачественных опухолей в ветеринарной медицине» заслуживает положительной оценки.

ЗАМЕЧАНИЯ:

При изучении диссертационной работы, возник ряд замечаний технического характера:

– в работе имеются отдельные орфографические ошибки (например, на стр. 18 «использовались черные семяна растений»; на стр. 51 «при этом было установленно»; на стр. 64 «солидное злокачествтенное образование»; на стр. 113 «сумарный объективный ответ»; на стр. 127 «животные в количестве 21 особи»; на стр. 134 «согласно международной»; на стр. 260 «оценка эффективности применения»).

– опечатки (например, на стр. 33 «вслед за протникновением в опухоль»; на стр. 70 «концентрации ФС в новоообразованиях»; на стр. 100 «некорорых авторов примененине вакцины»; на стр. 83 «соавторы опублтковали статью»; на стр. 82 «всемирной организации здравоохранения»).

Кроме того, в списке литературы 3 источника относятся к 50ым годам прошлого века, 4 – 60ым годам, 16 источников – 70ых годов и 40 статей датированы 80ыми годами прошлого века, что, в условиях стремительно развивающейся науки, не приемлемо.

ВОПРОСЫ:

1. Какой механизм избирательного накопления фотосенсибилизатора в опухоли и почему фотосенсибилизатор по-разному накапливается в разных опухолях?

2. Какие лабораторные животные были задействованы при облучении лазером без введения фотосенсибилизатора, и какова численность групп?

3. Вы проводили доклинические исследования токсичности Фотодитазина при внутривенном введении на лабораторных животных?

4. Наименьшую эффективность ФДТ наблюдали при меланоме слизистой ротовой полости, где не отмечено полной регрессии опухоли, а частичная составила только 50%, при 60% рецидиве в течении 200 дней. При выборе между ФДТ, лучевой терапией или крио деструкцией какой метод Вы будете рекомендовать с учетом полученных выводов?

5. На основании полученных Вами данных: меланома слизистой – частичная регрессия составила 50%, при безрецидивной выживаемости – 200 дней, а меланома кожи – частичная регрессия составила 75%, при 100% рецидиве и безрецидивной выживаемости – 207 дней. Как вы считаете, за счет чего разнится эффективность лечения при разных локализациях, и можно ли рекомендовать данный метод в качестве эффективного с учетом высокого процента рецидива и низкой безрецидивной выживаемости (не более 6 месяцев)?

6. В автореферате раздел «фотодинамическая терапия рака молочной железы» вы пишете, что ОЭ на лечении отмечен у 91,66% кошек и у 84% собак, за счёт относительно схожей частоты полных регрессий – 58,3% и 52% соответственно. Также схож процент животных, не имеющих ответ на лечение: у собак 32% и 33,33% у кошек. Поясните, что вы имели ввиду под фразой «не имеющих ответ на лечение», если объективный ответ у кошек 91,66%, а у собак, не имеющих ответ на лечение – 33,33%, что в сумме составляет 124,99%?

7. Известно, что для РМЖ животных радикальная операция является основным методом лечения, при этом объем операции, в зависимости от вида животного и локализации опухоли, предусматривает регионарную или унилатеральную мастэктомию с обязательным удалением регионарных лимфатических узлов. Ваш метод предполагает воздействие только на опухолевый очаг, что не является радикальным методом локального лечения, при этом вы показываете высокий процент рецидива в среднем от 30-50%, в период около 4 месяцев. Можно ли считать данный метод лечения альтернативным хирургическому методу?

8. В выводе 3 Вы констатируете высокую эффективность ФДТ при лечении рака молочной железы у мелких домашних животных, однако в своей работе вы показываете, что эффект коррелирует со стадией болезни, при I и II стадиях РМЖ собак и кошек объективный эффект составил 100%, а при III стадии ОЭ у собак составил 33,33% (за счёт только 33,33% ЧР), у кошек составлял 85,71% (за счёт 28,57% ПР и 57,14% ЧР). Можно ли считать эффективным лечение при III стадии процесса?

9. Известно, что РМЖ III стадии кроме радикальной операции требует послеоперационной ХТ, можно ли сравнивать метод ФДТ с комплексным лечением РМЖ у животных? На мой взгляд 3-й вывод звучит не корректно.

10. Меланома слизистой и РМЖ характеризуются как лимфогенным, так и гематогенным метастазированием, проводили ли Вы обследование животных для выявления признаков прогрессирования в течении периода наблюдения, и у какого процента животных были зарегистрированы отдаленные метастазы?

11. В литературных источниках встречаются рекомендации по использованию ФДТ в качестве антибластики при оперативном лечении. Как вы оцениваете такой способ применения Вашего метода?

12. Как вы относитесь к комплексному лечению локализованных опухолей, например, опухолей слизистой или фибросаркома с применением как ФДТ, так и операции или ЛТ, и какую последовательность методов вы бы рекомендовали?

13. Какие дополнительные исследования вы проводили в области фотодинамической терапии и применения лазеров в ветеринарии? Какие сейчас ведете или планируете провести?

Приведенные вопросы носят сугубо дискуссионный характер и не снижают общую положительную оценку диссертационной работы Давыдова Е.В.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Давыдова Евгения Владимировича на тему: «Теоретическое и экспериментальное обоснование применения фотодинамической терапии спонтанных злокачественных опухолей в ветеринарной медицине» является законченной научно-квалификационной работой и соответствует критериям, установленным п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 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.

03 апреля 2025 г.

официальный оппонент

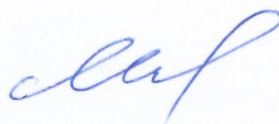
доктор ветеринарных наук (06.02.01)

заведующая отделением общей онкологии и

химиотерапии ветеринарной клиники

«Биоконтроль» (ООО «Биоконтроль»)

Якунина Марина Николаевна



Подпись д.в.н Якуниной М.Н. заверяю:

наглая рука
кадров ООО «Биоконтроль»
Сергеев Н.А.
03 апреля 2025

