

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию 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 широко распространены у мелких домашних животных, диагностика и лечение которых является актуальной задачей. В онкопатологии особое внимание следует обращать на лечение опухолей ротовой полости или других опухолей сложных локализаций. Таким образом, разработка новых методов лечения – это важная задача для ветеринарии.

Большое значение в современной ветеринарной онкологии приобретают целенаправленные способы лечения злокачественных опухолей. Фотодинамическая терапия – один из таких методов. Она является двухкомпонентным методом лечения: в организм пациента вводится фотосенсибилизатор – лекарственное вещество, которое накапливается в опухоли, затем, при облучении опухоли лазерным лучом, происходят фотохимические реакции, продуктами которых являются активные формы кислорода, которые разрушают опухоль. При этом до конца неизвестны некоторые аспекты фотодинамической терапии, поэтому изучение данной методики будет существенным вкладом в ветеринарную и медицинскую науку.

Вопросы повышения эффективности лечения опухолей у мелких домашних животных, особенно сложной локализации, являются значительным социально-экономическим аспектом.

В связи с вышеизложенным, изучение патогенеза злокачественных опухолей у мелких домашних животных и нового целенаправленного метода лечения новообразований – фотодинамической терапии, является актуальным и перспективным в ветеринарии.

Обоснованность научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Практические предложения и выводы хорошо сформулированы, аргументированы и отражают результаты проведённых и изложенных в диссертационной работе исследований. Основными методами исследования были практический эксперимент и статистическая обработка данных, что

полностью отвечает поставленным задачам и современному научно-методическому уровню исследований. Выводы и научные положения, сделанные на основе проведённой работы, сформулированы грамотно, отражают выполненную работу, соответствуют результатам проведённых исследований. Сформулированные автором рекомендации не только повышают эффективность лечения опухолей у животных, но и дают основу для дальнейших исследований метода фотодинамической терапии в ветеринарии и медицине.

Научная новизна и достоверность выводов и рекомендаций по результатам диссертации.

Результаты проведённых в работе исследований представлены в статьях, которые опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ. Новизна подтверждена двумя патентами. Так же материалы диссертации не раз публиковались в материалах конференций и обсуждались в научно-практических изданиях. Практические предложения и рекомендации сформулированы чётко, отражают содержание и характер работы, выполненной автором.

Метод фотодинамической терапии внедрён в ветеринарные клиники России: «Росвет», «Велес», «Тигрёнок», «Ветмастер», «Солнышко», «Зоодом» и др. Также данная методика включена 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».

Личное участие Давыдова Евгения Владимировича не вызывает сомнений. Автор довольно тщательно проанализировал научную литературу по изучаемой проблеме, что позволило ему грамотно сформулировать цель и задачи исследования, подобрать соответствующие методики и выполнить необходимые экспериментальные исследования, а также предоставить актуальные выводы и практические предложения, которые дают основу для дальнейших исследований разработанного соискателем способа лечения в ветеринарной медицине.

Ценность проведенной соискателем работы для науки.

Важность проведённой Давыдовым Е.В. работы для науки состоит в том, что разработаны и внедрены в ветеринарную практику новые эффективные режимы применения метода фотодинамической терапии злокачественных опухолей у мелких домашних животных. Этот метод показал высокую эффективность при лечении сарком мягких тканей, рака молочной железы, опухолей кожи (меланомы, базальноклеточного и

плоскоклеточного рака). Особенную ценность для науки представляет то, что, в отличие от других методов лечения злокачественных новообразований у мелких домашних животных, фотодинамическая терапия может применяться для лечения опухолей сложных локализаций, терапии возрастных животных, группы анестезиологического риска. Этот метод позволяет сохранить анатомическую целостность и провести органосохранное лечение. Приведённые в работе данные, основанные на практическом эксперименте, позволяют судить о том, что данный метод лечения не опасен, а фотосенсибилизатор Фотодитазин практически не вызывает аллергических реакций (около 1%). Также необходимо отметить, что фотосенсибилизаторы и лазерные аппараты используются отечественного производства. Это свидетельствует о том, что фотодинамическая терапия является импортозамещающим способом лечения новообразований.

Подтверждение публикации основных результатов в научной печати.

По теме данной диссертации опубликованы 38 работ, из них 27 работ – в журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии Минобрнауки России. В том числе в 11 научных статьях в журналах, входящих в перечень ВАК РФ по специальности 4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология. Это свидетельствует о достоверности выводов и научных положений. Оригинальность результатов исследований Евгения Владимировича подтверждена двумя патентами РФ.

Оценка содержания диссертации.

Диссертационная работа Давыдова Евгения Владимировича оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ, научный материал изложен чётко и информативно, читается легко. Работа написана на 367 страницах, хорошо иллюстрирована (содержит 159 таблиц и 105 рисунков). Состоит из введения, обзора литературы, глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, практических предложений, а также списка литературы.

В введении соискатель даёт общую характеристику работы: повествует об актуальности, степени разработанности темы исследования; ставит цели и задачи исследования; аргументирует научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы; рассказывает о методологии и методах исследования; сообщает о положениях, выносимых на защиту, и о степени достоверности и апробации результатов; помимо этого, автор упоминает о публикациях в научных журналах и об объёме и структуре диссертации.

В первой главе автор приводит литературный обзор по исследуемой тематике. В главе «Материалы и методы исследований» рассказывает о материалах и методах исследования, характеризует группы животных с

саркомой мягких тканей, раком молочной железы, злокачественными опухолями кожи (базальноклеточной опухолью, плоскоклеточным раком, меланомой), злокачественными опухолями ротовой полости (саркомой, плоскоклеточным раком, меланомой). Также в этой главе освещена методика проведения фотодинамической терапии опухолей, состоящая из двух этапов. Приводятся критерии оценки эффективности лечения (методика ВОЗ), а также обоснование исследований и теоретические положения диссертационной работы.

В третьей главе автор обосновывает исследования и приводит теоретические положения диссертационной работы. Описывает теории канцерогенеза; роль нарушения работы иммунной системы и противоопухолевого иммунного надзора в патогенезе опухолевого роста; стадии патогенеза образования опухолей: инициация (индукция), промоция, деление трансформированной клетки и рост опухолевой колонии. Приводит результаты собственных исследований по накоплению фотосенсибилизатора Фотодитазина в фибросаркоме и плоскоклеточном раке, а также о влиянии иммунного надзора и отрицательной селекции на развитие опухоли. Фотодинамическая терапия снимает защиту опухолевой клетки от действия иммунной системы.

Далее следует глава «Результаты собственных исследований». В ней Евгений Владимирович описывает результаты применения метода фотодинамической терапии при лечении сарком мягких тканей, рака молочной железы, злокачественных опухолей кожи (базальноклеточной опухоли, плоскоклеточного рака, меланомы), злокачественных опухолей ротовой полости (саркомы, плоскоклеточного рака, меланомы). Здесь же содержатся результаты изучения безопасности применения метода фотодинамической терапии у животных. Подробно рассказывается о проведении экспериментальной апробации фотосенсибилизатора, изучаются отсроченные побочные реакции, исследуются показатели крови до и после процедуры, а также говорится о влиянии только лазерного излучения на ткани животных, приводятся данные о температуре в области облучения при различных дозах лазерного излучения.

В следующей главе автор обсуждает результаты собственных исследований. Исходя из них, он описывает какие опухоли хорошо поддаются лечению методом ФДТ, а какие хуже. Указывает о том, что влияние ФДТ на гематологические показатели практически отсутствует. Даёт рекомендации по применению данного метода лечения, а также определяет показания для ФДТ у мелких домашних животных.

Соискатель заканчивает работу заключением, в котором, на основании проделанной работы, делает 8 выводов, соответствующих поставленным целям и задачам в начале работы.

Диссертация заканчивается практическими предложениями, в том числе представлены два патента и акты внедрения фотодинамической терапии в ветеринарные клиники. По всем правилам присутствует и список литературы. Последний включает в себя публикации отечественных и зарубежных авторов. Список литературы содержит 423 источника, в том числе 318 зарубежных.

Материал, изложенный в диссертационной работе Давыдова Е.В., представлен качественно, подан логично и последовательно. Работа написана грамотно, проиллюстрирована оригинальными рисунками и таблицами. Замечаний к автореферату нет. Его главы и выводы соответствуют главам и выводам диссертации. Также он оформлен по всем требованиям к оформлению авторефератов.

При изучении диссертационной работы Давыдова Е.В., обнаружены некоторые пунктуационные, смысловые и орфографические ошибки: на стр. 42 «...опухоли периферических нервов...»; на стр. 62 «...поражения кожи (дерматит и пр)...»; на стр. 111 «...превертебральную клетчатку...»; на стр. 119 «...представленно в таблице № 20...»; на стр. 129 «...в количестве 64 особи...»; на стр. 134 «...классификации Owen (1980)...»; на стр. 204 «...зарегистрированна у 100% пациентов...»; на стр. 277 «...Оценка эффективности применения...». Указанные ошибки не снижают научной и практической значимости работы.

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

Однако в рамках научной дискуссии имеется ряд вопросов:

1. За счёт чего происходит цитотоксическое воздействие на опухолевые клетки при фотодинамической терапии?
2. Каков механизм накопления фотосенсибилизатора в опухолевой клетке? Почему фотосенсибилизатор избирательно накапливается в опухолях?
3. Для чего возможно использовать флуоресцентную диагностику? Каковы возможности флуоресцентной диагностики?
4. Известно, что есть инъекционная форма Фотодитазина, а есть форма для местного нанесения в виде геля. Применяли ли вы форму в виде геля и для каких новообразований? Почему в своей диссертационной работе вы применяли только форму для инъекционного введения?
5. Помимо описанного вами фотодинамического эффекта при облучении лазером после введения фотосенсибилизатора и указанного вами небольшого процента аллергических реакций, были ли ещё какие-либо проявления воздействия фотосенсибилизатора или фотодинамической терапии на организм животных, как с положительной, так и с отрицательной стороны?

6. Возможна ли дача фотосенсибилизатора, в частности Фотодитазина, перорально или ректально, или только внутривенное введение?

7. Каковы возможности использования фотодинамической терапии в ветеринарии? Возможно ли применение данного метода для лечения не только онкологических, но и каких-то других заболеваний?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Диссертация Давыдова Евгения Владимировича является законченной научно-квалификационной работой, написанной автором самостоятельно на высоком научном уровне. В настоящей работе доказана эффективность фотодинамической терапии как нового направления лечения злокачественных опухолей у животных.

Таким образом, диссертационная работа «Теоретическое и экспериментальное обоснование применения фотодинамической терапии спонтанных злокачественных опухолей в ветеринарной медицине» полностью соответствует 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.

27 февраля 2025г.

Официальный оппонент

доктор ветеринарных наук (4.2.1),

профессор, заведующая кафедрой

инфекционных болезней, ФВМЗ

ФГБОУ ВО Пермский ГАТУ

Наталья Александровна Татарникова

Подпись профессора Татарниковой Н.А. заверяю:



614990, г. Пермь, ГСП-165, ул. Петропавловская, 23, ФГБОУ ВО Пермский ГАТУ
Тел./факс (342) 217-99-74, E-mail: fvmz@psatu.ru