

*В диссертационный совет Д220.062.02 при
федеральном государственном бюджетном
образовательном учреждении высшего образования
«Ставропольский государственный аграрный
университет»*

ОТЗЫВ

*официального оппонента доктора ветеринарных наук, профессора
Салаутина Владимира Васильевича на диссертационную работу
Вакуленко Майи Юрьевны на тему «Предикторы рака молочной железы у
кошек», представленную к защите в диссертационный совет Д 220.062.02
при федеральном государственном бюджетном образовательном
учреждении высшего образования «Ставропольский государственный
аграрный университет» на соискание ученой степени кандидата
биологических наук по специальности 06.02.01 – Диагностика болезней и
терапия животных, патология, онкология и морфология животных*

1. Актуальность темы диссертации. На сегодняшний день увеличивается частота встречаемости онкологических заболеваний у домашних животных. Возникновение и развитие опухолей молочной железы у кошек во многом схожи с канцерогенезом у людей. Наблюдаются похожая гистопатология и различные прогностические аспекты, такие как: местоположение, размер, метастазирование в лимфатические узлы, а также ответ организма на противораковую терапию.

Увеличение количества онкобольных животных и введение в ветеринарную практику новых высокоэффективных методов лечения онкологических заболеваний выявило необходимость создания метода ранней диагностики рака молочной железы. Поскольку эффективность лечения онкологических заболеваний напрямую зависит от ранней диагностики, актуальным остается выявление и использование онкомаркеров не только как предикторов перерождения здоровой ткани, но и для подбора медикаментозной терапии.

У человека одним из предикторов возникновения аденокарциномы молочной железы являются изменения активности фермента аденозиндезаминазы (АДА) в периферической крови и полиаминов (путресцина, спермина, сперимидина) в биологических жидкостях. Несмотря на увеличение частоты выявления онкологических заболеваний молочной

железы у кошек, исследований активности АДА и полиаминов не обнаружено.

Необходимо учитывать важность социальной роли домашних животных как членов семьи. Эмоциональный фон семей, в которых болеет питомец, как правило, резко ухудшается. Хозяева прилагают множество усилий для выздоровления домашнего животного. Этому способствует возросший за последние годы уровень ветеринарной медицины, а также ее относительная финансовая доступность.

В связи с этим диссертационное исследование Вакуленко Майи Юрьевны, посвященное разработке новой методике определения предикторов рака молочной железы, представляет собой актуальное исследование.

2. Новизна исследований и полученных результатов.

Новизна исследований, проведенных Вакуленко М.Ю., заключается в исследовании показателей активности фермента аденозиндезаминазы и содержания полиаминов в крови кошек с новообразованиями молочной железы. Получены данные о встречаемости и распространенности клинко-морфологических форм рака молочной железы и проведена сравнительная оценка диагностической ценности гистологических и цитологических анализов среди кошек Ростовской области. Доказана возможность применения анализа полиаминов как предикторов тяжести течения инвазивной неспецифической карциномы молочной железы. На основании полученных данных были разработаны тест-системы на ген АДА кодирующий фермент аденозиндезаминазу и получены референсные значения экспрессии данного гена в тканях опухолей молочной железы у кошек.

Диссертационная работа вполне завершена по замыслу и результатам, содержит новые научные положения и практические рекомендации, которые апробированы в условиях ветеринарных клиник.

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

Научные положения, выводы и рекомендации по практическому применению результатов исследования, сформулированные и представленные в диссертационной работе, обоснованы фактическим материалом, который включает в себя достаточное количество наблюдений и исследований, проведенных в соответствии с целью и задачами диссертации. Методы, использованные автором в работе, специфичны, адекватны и отвечают современному научно-методическому уровню исследований. Их использование позволило с высокой степенью достоверности исследовать молекулярные процессы при возникновении рака молочной железы. Цифровой материал сведен в таблицы, подвергнут математической

обработке, а результаты работы осмыслены, проанализированы и обобщены. Научные положения, заключение и выводы, сделанные по результатам исследования, корректны и соответствуют цели и задачам диссертационной работы, подтверждены достаточным количеством фактического материала.

Диссертантом четко сформулирована цель работы, на основании этого конкретно, правильно и обосновано, определены 3 задачи, которые разрешены в полной мере, что дает возможность оценить объем проведенных исследований. Обоснованность результатов, научных положений, выдвинутых соискателем на защиту в диссертационном совете, основывается на согласованности результатов проведенных исследований и сделанных научных выводов. Полученные данные были обработаны с помощью общепринятых методов биометрического анализа. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнения.

Данные, полученные в результате выполнения работы, послужили основой для формулирования и представления соответствующих научных положений, выводов и рекомендаций производству.

Автореферат отражает основные положения диссертации и не вызывает принципиальных замечаний.

4.Значимость для науки и практики выводов и рекомендаций диссертанта.

Полученные в диссертационном исследовании Вакуленко М.Ю. данные вносят вклад в понимание патофизиологических основ развития канцерогенеза и в поиск молекулярно-генетических подходов ранней диагностики рака молочной железы у млекопитающих. Данные о численности популяции домашних кошек в Ростовской области и о частоте встречаемости новообразований молочной железы в этой популяции могут быть использованы при планировании ветеринарно-санитарных мероприятий в Ростове-на-Дону и области. Методики определения онкомаркеров могут быть использованы для диагностики и мониторинга лечения инвазивной неспецифической карциномы молочной железы у кошек в рутинной клинической диагностике в условиях ветеринарных клиник и в научно-исследовательской работе. Материалы и результаты исследования могут быть использованы в учебном процессе в вузах при изучении патологической анатомии и клинической диагностики болезней животных.

5.Оценка содержания диссертации.

Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста, состоит из общепринятых разделов: введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и перспектив разработки темы. Библиографический список содержит 103

источника, из которых 38 отечественных и 65 зарубежных. Работа иллюстрирована 21 таблицей и 60 рисунками.

В разделе «Введение» приводятся сведения об актуальности темы диссертационной работы и степени ее разработанности, формулируется цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту. Также приводятся данные об апробации работы, публикациях, структуре и объеме диссертации.

Раздел «Обзор литературы» посвящен обзору современного состояния вопроса механизмов возникновения и способов диагностики рака молочной железы у кошек. Приводятся данные о природе возникновения новообразований молочной железы различной этиологии, их гистологическая классификация. Отдельный раздел посвящен полиаминам, как молекулярным и генетическим предикторам рака молочной железы, перспективам их использования в современной ветеринарии. Проанализирована эффективность существующих способов диагностики злокачественных новообразований молочной железы.

Раздел «Материалы и методы исследования» содержит данные об объеме проведенных исследований. Приводятся данные о количестве проанализированных историй болезни и методах анализа клинико-морфологических форм новообразований молочной железы кошек Ростовской области.

Отдельно рассматриваются методы анализа транскрипции генов обратного обмена, активности аденозиндезаминазы и содержания полиаминов в тканях новообразований больных животных.

Указанные объем и методы исследований (в т.ч. методы математической статистики), обширный фактический материал позволяют прийти к заключению о достаточном методическом уровне исследования, высокому уровню проработанности поставленных вопросов. Все использованные методы современны, информативны и адекватны поставленным задачам.

Раздел «Результаты исследований и их обсуждение» содержит информацию о данных, полученных в ходе проведения диссертационного исследования. Следует отметить, что объем выборки животных достаточен для получения достоверных результатов.

Приводятся новые данные относительно частоты встречаемости новообразований молочной железы в популяции домашних кошек Ростовской области и их клинико-морфологических форм. На основании результатов гистологических исследований установлено, что вероятность злокачественности новообразований молочной железы у кошек составляет 87%, что соответствует данным, приведенным в некоторых литературных источниках. Это подтверждает соответствие выбранных методов анализа

специфике фактического материала. Выявленная частота встречаемости злокачественных новообразований молочной железы у кошек является важным аспектом, который необходимо учитывать для своевременной диагностики в клинической практике.

Анализ уровня экспрессии гена АДА позволил установить его увеличение в тканях опухоли. При этом уровень активности аденозиндезаминазы в крови здоровых и больных животных достоверно не различается.

Отдельного внимания заслуживают данные о содержании полиаминов в крови кошек с новообразованиями молочной железы, поскольку такое исследование проводится впервые. Показано, что у больных животных происходит увеличение уровня путресцина и спермина и понижение уровня спермидина. В то же время не совсем понятно, что является первичным в данном процессе – увеличение уровня полиаминов или малигнизация, а также зависимость уровня полиаминов от злокачественности опухоли.

Интересными являются результаты проведенного корреляционного анализа уровня экспрессии гена АДА с основными клинико-морфологическими параметрами. Установлено, что экспрессия гена АДА умеренно коррелирует с размером опухоли, возрастом животного, содержанием АДА и полиаминов в крови. Наиболее чувствительным показателем оказался индекс отношения активности АДА в плазме крови к содержанию спермина в крови животных.

В разделе «Заключение» автор подытоживает полученные данные, проводит их сопоставление и обсуждение с имеющимися в литературе сведениями. Сопоставление полученных данных с таковыми, полученными при изучении злокачественных новообразований у человека, может расцениваться как оправданное, поскольку подобные исследования с участием домашних и лабораторных животных немногочисленны и разрозненны.

Завершается диссертационная работа выводами, практическими предложениями, списком использованной литературы. Выводы отражают содержание исследования, сформулированы на основании полученных результатов, аргументированы и объективны.

Диссертация и автореферат написаны в соответствии с требованиями ВАК РФ, изложены доступным языком, легко читаются, иллюстрированы таблицами и рисунками.

6. Подтверждение опубликованных основных результатов диссертации в научной печати.

По результатам диссертационного исследования автором опубликовано 19 научных работ, из которых 4 - в изданиях, входящих в перечень ведущих

рецензируемых научных журналов, утвержденный ВАК Министерства образования и науки России и рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени («Ветеринарная патология», «Ветеринария Кубани», «Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии»). Две работы опубликованы в журнале, входящем в Международную базу Scopus. Опубликованные работы отражают основные результаты исследований, изложенные в диссертации.

Материалы диссертации широко апробированы, неоднократно докладывались и обсуждались на международных и региональных научных конференциях различного уровня.

7.Замечания, вопросы и пожелания.

Диссертационная работа написана грамотно, выполнена на высоком научном-методическом уровне, не вызывает принципиальных возражений.

Однако, в процессе рецензирования диссертационной работы возникли некоторые **замечания:**

1. В раздел «Обзор литературы» можно было включить данные по клинической и инструментальной диагностике, лечению и прогнозах, с целью отражения основных аспектов современного состояния исследуемой научной проблемы.

2. Использование онкомаркеров, все-таки уместнее при труднодиагностируемых новообразованиях, в отличие от поверхностно расположенных опухолей, т.е. визуальной локализации. Или для контроля результатов проводимого лечения.

3. В ветеринарии (ветеринарной практике) не используется классификация опухолей груди у женщин ВОЗ 2012 года (Кудайбергенова А., 2016; Marconato L., 2005) (ссылки соискателя в диссертации, стр. 15, 57)! Для гистологической классификации новообразований у животных применяется «Международная гистологическая классификация и номенклатура опухолей домашних животных», опубликованная в 1974 году, дополненная в 1999 году и последняя более полная классификация была опубликована в 2011 году (Кузнецова Л.А., Лисицкая К.В., Митрохина Н.В., Гаранин Д.В., Федотова О.Ю., 2017 г. и др.). На сегодняшний день эта классификация достаточно актуальная.

4. Клиническая классификация по Суховольскому О.К. (1994) (ссылка соискателя в диссертации, стр. 16) не применяется! Для клинической классификации применяется «Клиническая классификация с TNM для рака молочной железы собак и кошек», разработанная и модифицированная Owen в (1980,1986 г.) и принятая Международным противораковым союзом в 2003 году. Эта классификация является «золотым стандартом», официально принята ветеринарными онкологами практически во всем мире, и отличается от предложенной соискателем классификации. Причем, согласно клинической классификации дифференцируют четыре стадии РМЖ.

5. Говоря о морфологической диагностике (стр. 19), соискатель не упоминает о гистологической дифференцировке (G) — Gx, G1, G2, G3, G4, которая позволяет определить степень дифференцировки первичной опухоли.

6. Не совсем понятна целесообразность включения соискателем в «Обзор литературы» фотографий и их описания ученых, включенных в список литературы диссертационной работы. В то же время, в разделе «Результаты исследования ...» рисунки (фото) представлены и оформлены в не общепринятом формате.

7. На стр. 114 в «Практические рекомендации» п.4 соискателем приводится обычный, известный алгоритм действий.

8. В «Списке литературы» ограничено количество ветеринарных источников последних 5-6 лет. Так, например, имеются современные публикации, от 2016 года, как отечественных, так и зарубежных авторов. В России выпущена «Ветеринарная онкология мелких домашних животных» (2017) с мощным коллективом авторов (Трофимцев, Вилковыский, Пака и др.), с самой актуальной информацией. Есть Р. Уайт (2016), Добсон (2017) и т.д. В то же время, около 20% литературных источников, это публикации соискателя.

9. В диссертационной работе (стр. 9) соискателем указано, что по материалам диссертации опубликованы 23 научные работы..., а в автореферате (стр. 6) ...19 научных работ, ...

10. В работе имеется некоторое количество опечаток, стилистических и пунктуационных ошибок, а также некоторые не совсем удачные формулировки.

В порядке дискуссии хотелось бы задать соискателю несколько **вопросов.**

1. В чем, по мнению автора, заключаются недостатки традиционных методов диагностики рака молочной железы у кошек?

2. Корректно ли делать какие-либо выводы, касающиеся морфологического диагноза, исследуя 321 животное с 61 цитологическим и 5 гистологическими заключениями? При этом еще указывать (стр.67 и 68), что персонал производивший получение материала, фиксацию и т.д., не обладает достаточной квалификацией.

3. Была ли выявлена зависимость каких-то из оцениваемых показателей от породы животного?

4. По каким причинам диагноз ставился с использованием гистологических, а не цитологических методов?

5. Каким именно методом – биопсия ткани или отбор операционного материала – проводился забор образцов тканей опухоли?

Указанные замечания и сформулированные вопросы ни в кое мере не снижают научную ценность и практическую значимость диссертационной

работы, носят дискуссионный характер и не влияют на ее общую положительную оценку.

8. Заключение.

Диссертационная работа Вакуленко Майи Юрьевны на тему: «Предикторы рака молочной железы у кошек» является завершенной научно-квалификационной работой, в ходе выполнения которой решена задача, имеющая существенное значение для ветеринарной медицины и биологии, выполнена лично автором на актуальную тему на достаточном материале для обобщения и формирования выводов и с использованием современных методов исследований. Полученные результаты имеют теоретическую и практическую значимость. По содержанию, диссертация соответствует паспорту специальности 06.02.01 – Диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных, и отвечает требованиям п. 9 «Положение о порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 № 842», предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Вакуленко Майя Юрьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 06.02.01 – Диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных.

Официальный оппонент:

Доктор ветеринарных наук (06.02.01),

профессор, профессор кафедры

морфологии, патологии животных и биологии

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова»



Салаутин
Владимир Васильевич

23.11.2021 г.

Контактные данные: 410012, г Саратов, Театральная площадь, 1
ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова»

Тел. 8903229794 e.mail salautin60@mail.ru

Подпись доктора ветеринарных наук, профессора Салаутина В.В. - заверяю.

Ученый секретарь ФГБОУ ВО
Саратовский ГАУ

Волощук Людмила Анатольевна

410012, г Саратов, Театральная пл., 1
8-452-28-67-24

