

**МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**  
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ПИЩЕВЫХ  
ПРОИЗВОДСТВ»

**на правах рукописи**

НЕМЦЕВА ЮЛИЯ СЕРГЕЕВНА

**ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ  
РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У КОШЕК**

06.02.01 Диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и  
морфология животных.

диссертация на соискание ученой степени  
кандидата ветеринарных наук

Научный руководитель:  
Кандидат ветеринарных наук  
Давыдов Е.В.

Москва 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	<b>5</b>
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	<b>7</b>
<b>ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ</b> .....	<b>14</b>
<b>1. Обзор литературы</b> .....	<b>14</b>
1.1. История развития фотодинамической терапии.....	14
1.2 Характеристика болезни.....	19
1.2.1 Определение болезни .....	19
1.2.2 Этиология заболевания .....	20
1.3 Классификация опухолей.....	25
1.3.1 Международная гистологическая классификация и номенклатура опухолей домашних животных ВОЗ (1975).....	26
1.3.2 Клиническая классификация по форме роста.....	26
1.3.3. TNM – классификация злокачественных опухолей по стадии процесса .....	27
1.4 Сравнительная оценка современных методов лечения опухолей.....	29
1.4.1 Хирургический метод лечения.....	29
1.4.2 Лучевая терапия.....	30
1.4.3. Химиотерапия .....	34
1.4.4 Иммунотерапия.....	35
1.5 Перспективы применения метода фотодинамической терапии.....	36
<b>2. Материалы и методы исследования</b> .....	<b>40</b>
2.1 Материалы .....	40
2.2 Методы диагностики .....	46
2.2.1 Методика клинического осмотра .....	46
2.2.2 Методика забора крови .....	49
2.2.3 Методика катетеризации периферических вен.....	50
2.2.4 Методика проведения рентгенографии .....	52
2.2.5 Методика ультразвуковой диагностики.....	52
2.2.6 Методика биопсии .....	53

2.2.7	Метод цитологического исследования.....	55
2.2.8	Метод гистологического исследования.....	57
2.2.9	Электронная микроскопия.....	59
2.3.	Методы лечения .....	60
2.3.1	Методика проведения фотодинамической терапии рака молочной железы у кошек.....	60
2.3.2	Методика проведения флуоресцентной диагностики.....	65
2.3.3	Методика хирургического лечения рака молочной железы у кошек...	66
2.3.4	Методика проведения химиотерапевтического лечения рака молочной железы у кошек.....	70
2.4	Методика оценки эффективности лечения рака молочной железы у кошек .....	73
2.5	Статистическая обработка данных.....	73
<b>3.</b>	<b>Результаты собственных исследований.....</b>	<b>78</b>
3.1	Анализ результатов диагностического исследования .....	78
3.2	Анализ результатов диагностического исследования больных кошек по возрастному показателю .....	90
3.3	Анализ результатов диагностического исследования больных кошек по породному показателю .....	91
3.4	Диагностика животных .....	92
3.5	Анализ результатов диагностического исследования по стадиям онкологического процесса у поступивших животных (TNM – классификация) .....	94
3.6	Лечение .....	96
3.6.1	Результаты наблюдения за животными, которым не было проведено лечение.....	96
3.6.2	Результаты лечения комбинированным методом (хирургическое вмешательство + химиотерапия).....	97
3.6.3	Фотодинамическая терапия рака молочной железы кошек .....	105
3.7	Побочные эффекты после применяя фотодинамической терапии .....	118

3.8 Ультраструктурные изменения клеток рака молочной железы под влиянием фотодинамической терапии.....	119
3.9 Сравнение основных показателей крови до и после применения фотодинамической терапии .....	121
<b>4 . Обсуждение результатов собственных исследований.....</b>	<b>129</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>131</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>134</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ .....</b>	<b>157</b>

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аламинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрасфераза

БХА – биохимический анализ крови

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИБ – история болезни

КТ – компьютерная томография

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛТ – лучевая терапия

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПРГ – прогрессирование заболевания

ПР – полная регрессия

ОАК – общий анализ крови

ОМЖ – опухоли молочной железы

РМЖ – рак молочной железы

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ССЛЛФ – стерически стабилизированные лекарственные липосомальные формы

СЗ – стабилизация заболевания

ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия

ТРО – торможение роста опухоли

УЗИ – ультразвуковая диагностика

УМЭ – унилатеральная мастэктомия

ФД – флуоресцентная диагностика

ФС – фотосенсибилизатор

ФТД – фотодинамическая терапия

ЦНС – центральная нервная система

ЧР – частичная регрессия

ХТ – химиотерапия

ЩФ – щелочная фосфатаза

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Опухоли молочной железы (ОМЖ) являются одними из наиболее распространённых онкологических заболеваний среди мелких домашних животных [72; 183].

На протяжении многих лет считалось, что животные не подвержены образованию злокачественных опухолей и развитие ветеринарной онкологии тормозилось из-за недостаточного внимания к данной проблеме. Однако в течение последних 30–40 лет можно наблюдать значительное повышение интереса к сравнительной патологии новообразований [97].

Онкологические заболевания – важная проблема в ветеринарной медицине. В основе опухолевого роста лежит безграничное неконтролируемое организмом размножение клеток, что приводит к нарушению функций и разрушению тканей, и в итоге к смерти организма [8; 25].

Опухоли молочных желез разделяют на доброкачественные и злокачественные, причем в общей структуре новообразований преобладают именно злокачественные формы. Только в 10–14 % случаев в молочной железе кошек можно встретить доброкачественные процессы, а злокачественные опухоли в то же время диагностируются в 86–90 % наблюдений [124; 126].

Эффективная диагностика и правильный выбор тактики лечения опухолей молочной железы у животных являются важной задачей в ветеринарной онкологии. К основным методам диагностики, учитывая возможности метастазирования опухолей молочной железы, относят первичный осмотр опухоли, рентгенологическое исследование органов грудной полости и ультразвуковую диагностику [132; 163]. Морфологическую верификацию диагноза проводят путем гистологического исследования операционного материала. Также используют аспирационную пункционную биопсию с цитологическим исследованием материала. При подозрении на генерализованную опухоль молочной железы в качестве дополнительных методов применяют компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ) для определения точной локализации опухоли за счет трехмерного изображения [126; 163].

Основным методом лечения опухолей молочной железы остается хирургическое удаление в комплексе с химиотерапией (ХТ).

Однако следует учитывать, что существуют такие формы рака молочной железы, которые устойчивы к воздействию химиотерапии, а также распространенные формы рака, когда хирургическое удаление таких опухолей затруднено, при этом РМЖ чаще возникает у возрастных пациентов, у которых есть сопутствующие болезни, что накладывает ограничения на проведение стандартных методов лечения – хирургию и химиотерапию [20; 127].

Одним из новых методов лечения является фотодинамическая терапия, которая определяется как радикальный, но, в тоже же время, малоинвазивный метод воздействия на злокачественные опухолевые клетки [78; 121; 176; 177].

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – это метод лечения, применяемый, в основном, для лечения злокачественных опухолей, а также некоторых дерматологических и инфекционных болезней. Метод основывается на разрушении опухолевых клеток за счет влияния активных форм кислорода, которые образуются в ходе фотохимической реакции. Необходимыми компонентами этой реакции являются свет определенной длины волны, которая соответствует пику поглощения фотосенсибилизатора, кислород, всегда имеющийся в тканях организма, а также светочувствительное вещество – фотосенсибилизатор [28; 87; 90; 106; 107; 129; 166; 173; 192].

Под влиянием света кислород в раковых тканях переходит в синглетное состояние, при котором он начинает разрушительно воздействовать на внутренние структуры опухолевых клеток. В качестве источника света, как правило, применяют лазерные установки. В ходе фотохимической реакции происходит выделение синглетного кислорода и свободных радикалов кислорода, которые оказывают токсичное воздействие на раковые клетки. Клетки подвергаются некротизированию и со временем заменяются соединительной тканью. Таким образом, происходит гибель опухоли. Этот процесс занимает около 2 – 3 недель [39; 41; 44; 111; 166; 192].

Таким образом, изучение и применение метода фотодинамической терапии для лечения рака молочной железы является актуальной темой в ветеринарной практике, особенно если у животных имеются противопоказания или ограничения для применения стандартных методов лечения. Поэтому необходимо изучать и совершенствовать новейшие высокотехнологические методы лечения опухолей, которые могут стать альтернативой при лечении больных, когда классические методы не приведут к необходимому терапевтическому эффекту.

**Степень разработанности темы.** Борьба с онкологическими заболеваниями является одной из важных проблем в медицине и ветеринарии. Несмотря на большое разнообразие различных методов лечения данной болезни, поиск новых эффективных методов лечения на протяжении многих лет остается актуальной задачей современной онкологии [63; 111].

Онкологические заболевания являются важной проблемой современного мира, процент онкологически больных пациентов возрастает как среди людей, так и среди животных. Поэтому широкий исследовательский интерес у ученых проявляется к экспериментальному клиническому изучению и совершенствованию фотодинамической терапии для лечения злокачественных новообразований [111].

Клиницисты постоянно проводят экспериментальные опыты с целью подбора максимально эффективных методов лечения опухолей с использованием ФДТ. Большое число работ последних лет посвящено поиску и исследованию терапевтического эффекта фотосенсибилизаторов, проявляющих различную фотоактивность, и режимам излучения [35; 61; 115; 123; 167; 193].

Значительный вклад в развитие фотодинамической терапии в нашей стране внесли А.Ф. Миронов (1990), Е.Ф. Странадко (1992-2015), В.В. Соколов (1992-2016), Е.В. Филоненко (1992-2014), М.А. Каплан (1998-2020), О.А. Кулешова (2009-2012), В.Н. Волгин (2013), Е.В. Гребенкина (2014), П.Б. Попов (2016), В.В. Южаков (2017), С.А. Ягников (2016-2018) и др. [11; 12; 27; 40-45; 51-54; 94-96; 110; 111; 118; 119; 120].

При поиске и изучении литературных и патентных источников по теме диссертационной работы, нами не было обнаружено сведений о применении

фотодинамической терапии, как метода лечения злокачественных опухолей молочной железы у кошек.

**Научная гипотеза исследования** строится на предположении, что метод фотодинамической терапии будет эффективен для лечения злокачественных опухолей молочной железы у кошек, в качестве самостоятельной методики, особенно при наличии противопоказаний к другим методам лечения.

**Цель исследования.** Доказать эффективность проведения терапии злокачественных опухолей молочной железы у кошек с использованием инновационного метода лечения – фотодинамической терапии (ФДТ).

**Задачи исследования.**

1. Освоить и внедрить методику фотодинамической терапии при раке молочной железы у кошек;
2. Провести анализ результатов диагностического исследования по возрастному и породному показателям, а также провести анализ стадий онкологического процесса у исследуемых животных;
3. Изучить лечебную эффективность фотодинамической терапии при раке молочной железы у кошек;
4. Определить побочные действия на организм животного после применения фотодинамической терапии;
5. Провести сравнительную оценку лечения рака молочной железы кошек при помощи фотодинамической терапии и комбинированного метода лечения;
6. Изучить ультраструктурные изменения клеток рака молочной железы непосредственно после применения фотодинамической терапии.

**Объект исследования.** За период исследования к нам поступило 70 кошек с новообразованиями молочной железы. При дальнейшем диагностировании болезни у 56 кошек (80%) был поставлен диагноз - злокачественные опухоли молочной железы, у 14 кошек (20%) –доброкачественные опухоли молочной железы.

**Предмет исследования.** Для исследований отбирали животных, имеющих любые визуальные признаки новообразования молочной железы.

**Область исследования** соответствует требованиям паспорта специальности ВАК Минобрнауки РФ 06.02.01 – «Диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных» и охватывает изучение онкологических болезней животных и разработку на этой основе принципов и методов диагностики, лечения, профилактики и организационных мер борьбы с ними и соответствует пунктам 6 и 9 Паспорта научной специальности 06.02.01: «Онкологические заболевания продуктивных и мелких домашних животных, этиология, онкогенез и морфология, разработка методов диагностики и дифференциальной диагностики, лечение новообразований», «Структура и функции клеток, тканей и органов животных, взаимосвязь функциональных, структурных и гистохимических изменений в норме и патологии».

**Теоретическая и практическая значимость работы.**

1. Освоена и внедрена в клиническую ветеринарную практику методика фотодинамической терапии при раке молочной железы у кошек. На основании полученных данных были разработаны методические рекомендации «Фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагностика рака молочной железы у мелких домашних животных».

2. Результаты исследований были получены при реализации гранта РФФИ №19-316-90069 Аспиранты «Исследование влияния фотодинамического эффекта и активных форм кислорода на клетки при лечении спонтанного рака молочной железы у животных» 2019-2021 г.г., руководитель проекта – Давыдов Евгений Владимирович.

**Научная новизна.** Полученные данные исследования имеют научную ценность и новизну в области фундаментальных исследований, так как:

– Проведен анализ результатов диагностического исследования по возрастному и породному показателям, а также проведен анализ стадий онкологического процесса у исследуемых животных;

– Впервые была отработана методика фотодинамической терапии при раке молочной железы у кошек;

– Впервые была изучена лечебная эффективность фотодинамической терапии при раке молочной железы у кошек;

– Впервые были определены возможные побочные эффекты фотодинамической терапии при раке молочной железы у кошек;

– Впервые были изучены изменения клеток рака молочной железы непосредственно после фотодинамической терапии.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Анализ результатов диагностики опухолей в зависимости от возраста, породы и стадий онкологического процесса у исследуемых животных;

2. Освоение и внедрение в ветеринарную практику методики фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором «Фотодитазин» при раке молочной железы у кошек;

3. Показатели лечебной эффективности фотодинамической терапии при раке молочной железы у кошек;

4. Сведения о побочных эффектах фотодинамической терапии при раке молочной железы у кошек;

5. Результаты сравнительной оценки лечения рака молочной железы кошек при помощи фотодинамической терапии и комбинированного метода лечения;

6. Сведения об ультраструктурных изменениях клеток рака молочной железы после применения фотодинамической терапии.

#### **Апробация работы.**

Основные положения работы были изложены и обсуждались в ходе проведения следующих научных конференций и форума:

1) Научно-практическая конференция студентов и аспирантов «Разработка инновационных методов диагностики и лечения в ветеринарной практике» Москва, МГУПП, 2018;

2) Международная научно-практическая конференция «Инновационные исследования: опыт, проблемы внедрения результатов и пути решения», Уфа, 2020;

3) II Международная научно-практическая конференция «Научный потенциал молодежных исследований», МЦНП «Новая наука», Петрозаводск, 2020;

4) XIV Международный Форум «РосБиоТех–2020», Московский государственный университет пищевых производств» (МГУПП) и Федеральный научный центр пищевых систем им В.М. Горбатова РАН, Москва, 2020;

5) Научно-практическая конференция преподавателей, аспирантов и студентов: «Диагностика, терапия и профилактика заразных болезней животных, опасных для здоровья человека» (on-line), МГУПП, Москва, 2020;

6) XXXI Международная конференция «Лазеры в науке, технике, медицине», Московское НТО радиотехники, электроники и связи им. А.С. Попова, Москва, 2020.

**Публикации результатов исследования.** По материалам диссертационной работы опубликовано 14 научных работ, в том числе статьи в журналах – 8 (из них 6 в журналах перечня ВАК, 1 – Scopus, 1 – РИНЦ), тезисы в материалах международных и российских конференций – 6.

#### **Структура и объем диссертации.**

Диссертация изложена на 161 странице печатного текста, включает в себя: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, заключение, список литературы и приложения. Диссертационная работа содержит 30 таблиц, 35 рисунков. Список литературы включает в себя 201 источник, из которых 73 иностранных.

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

### 1. Обзор литературы

#### 1.1. История развития фотодинамической терапии

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – это новый метод лечения новообразований различного гистогенеза и локализации. ФДТ основывается на разрушении клеток опухоли за счет действия активных форм кислорода (синглетный кислород), которые образуются в результате действия активированного фотосенсибилизатора в результате воздействия лазерного излучения с определенной длиной волны на опухоль [41; 90; 174].

Основным ограничением данного метода является глубина действия лазерного излучения, которая имеет максимум 620–690 нм. Проницаемость биологических тканей в этом диапазоне невелика, поэтому рассчитывать на большую моментальную эффективность не приходится. Создание и внедрение фотосенсибилизаторов, обеспечивающих эффективную генерацию кислорода именно в данном диапазоне, является важнейшим направлением работы в данной области [17; 56; 96; 97; 111].

Из дошедших до наших дней древнейших литературных источников известно, что в Древнем Египте широко использовались растительные препараты, вызывающие фотореакцию в тканях, для лечения различных проявлений пигментации. С этой целью использовали природные фотосенсибилизаторы, содержащиеся в растениях, таких как пастернак, петрушка и зверобой, приобретающих активность под действием солнечного света [38; 56, 97, 111].

В 1550 году до н. э. данное направление нашло своё отражение в Эберском папирусе и в священной индийской книге «Atharva Veda», где описывалось применение указанного метода, в основном, для лечения беспигментных участков кожи. С этой целью использовались черные семена растения Бейвечи либо Вейсучайка с экспозицией под прямыми солнечными лучами. В дальнейшем это растение упоминается как средство для лечения витилиго в Буддистской литературе приблизительно с 200 г. н.э., а также в Китайских документах периода Сунь X-го столетия [17; 46; 56].

Кислородзависимую фотодинамическую реакцию описал О. Raab под руководством Н. Von Tarreiner в Мюнхенском Университете при изучении эффектов света и красителей на парамеции. Он отметил, что при освещении солнечным светом в присутствии акридинового красителя парамеции погибают. Однако, при освещении светом в отсутствие красителя, или с красителем в темноте парамеции выживают [38; 97; 111; 187; 197].

В процессе экспериментальных исследований флуоресценция была расценена как главный повреждающий фактор в механизме гибели. О. Raab предположил, что флуоресцирующие субстраты, вроде акридинового красителя, трансформируют энергию света в активную химическую энергию, которая вызывает гибель парамеций [187].

В 1903 году, основываясь на новых знаниях по фотодинамике, Н. Von Tarreiner и Н. Jesionek провели первый сеанс фотодинамической терапии рака кожи, используя в качестве фотосенсибилизатора эозин. В 1904 году ими были описаны результаты лечения шестерых больных базальноклеточным раком кожи лица с местным использованием 1 % раствора эозина и длительным облучением солнечным или искусственным светом от дуговой лампы. Они добились полной резорбции очагов у 4 больных с ремиссией в течение 1 года, которая возможно бы продлилась и более долгий период времени, но исследования были закончены [17; 90; 110; 196, 198].

J.F. Kelly и M.E. Snell имплантировали иммуносупрессированным мышам 11 кусочков раковых опухолей мочевого пузыря человека. Применение фотосенсибилизатора с облучением белым светом вызвало деструкцию опухолей. Авторы предположили, что данный вид терапии можно использовать для лечения поверхностно стелящегося переходно-клеточного рака мочевого пузыря человека. Через год была проведена ФТД больному с рецидивным поверхностным анаплазированным раком мочевого пузыря по аналогии, и был получен положительный результат [43; 96; 110].

В СССР данный вид терапии в практику внедрил директор института лазерной хирургии Минздрава СССР, член-корреспондент РАМН, профессор

О.К. Скобелкин, которым было проведено исследование с целью создания отечественного фотосенсибилизатора и разработки лазерного аппарата.

В 80 годах прошлого века в Московском институте тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова под руководством профессора А.Ф. Миронова проводились масштабные исследования по скринингу различных красителей для выявления фотосенсибилизирующих свойств, а также химических преобразований гематопорфирина [17; 38; 94; 95].

В 1996–1998 годах в Институте биомедицинской химии РАН им. В.Н. Ореховича группой исследователей под руководством профессора Г.В. Пономарева был создан ряд фотосенсибилизаторов второго поколения, а в 1998 году в ГНЦ лазерной медицины начаты клинические испытания «Фотодитазина» [38; 95; 96].

В 2004 году М.А. Каплан с соавторами опубликовали статью, в которой описали экспериментальную работу с фотосенсибилизатором «Фотодитазином». Работа проводилась на беспородных крысах, которым подкожно в область бедра прививали рак молочной железы. «Фотодитазин» вводился внутривенно в дозировке 5–10 мг/кг, мощность облучения составляла 200–300 Дж/см<sup>2</sup>.

По данным автора, использовались два режима проведения ФДТ. Первый режим: введение 10 мг/кг препарата при дозе энергии 200 Дж/см<sup>2</sup>. Второй режим: введение 5 мг/кг препарата при дозе энергии 300 Дж/см<sup>2</sup>. В обоих случаях была выявлена 100 % регрессия опухоли [40].

В 2006 году М.А. Кортава с соавторами опубликовали статью, в которой привели оценку эффективности раствора фотосенса и стерически стабилизированной лекарственной липосомальной формы (ССЛЛФФ) в ФТД с длиной волны лазерного облучения от 671 до 687 нм. Исследование проводилось на мышцах с экспериментально подкожно перевитой аденокарциномой молочной железы Са 755.

В данном исследовании мышам-гибридам 1-го поколения подкожно в область бедра прививали аденокарциному молочной железы Са 755 (по 0,1 мл 500 тыс. опухолевых клеток в среде 199). ФС (водный раствор Фотосенса и/или

ССЛЛФФ) вводили животным однократно внутривенно в дозе 2 мг/кг на пятый день после перевивки.

После введения ФС облучение проводилось через 5 часов с длиной волны 671 нм, 678 нм и 687 нм, мощность облучения составляла 100 мВт/см<sup>2</sup> и время облучения – 15 мин. Поглощение Фотосенса в опухолях оценивали с помощью метода диффузного рассеяния. Эффективность фотодинамической терапии определялась по торможению роста опухоли (ТРО) на разных этапах наблюдения.

По приведенным данным эффективность фотосенса (водного раствора и/или ССЛЛФФ) при длине волны 671 нм – ТРО = 63 % и 50 % соответственно, при длине волны 687 нм – ТРО = 34 % и 47 % соответственно, а при длине волны 678 нм эффективность фотосенса снижалась до 23 %.

По мнению автора, это может быть обусловлено экранированием более глубоких слоев опухоли ее сенсibilизированными слоями, расположенными ближе к облучаемой поверхности.

Причины снижения эффективности облучения при длине волны 678 нм не до конца понятны и нуждаются в уточнении данных. Возможно, опухоли большой толщины демонстрируют сильное поглощение ФС в верхних слоях опухоли, лежащих под кожей, энергия облучения более удаленных от облучаемой поверхности опухолевых слоев оказывается недостаточной, рост опухоли продолжается, а лечебный эффект снижается [47].

В 2006 году Р.И. Якубовская и соавторы опубликовали статью, в которой описали противоопухолевую эффективность нового препарата фталосенса в фотодинамической терапии (ФДТ) на различных клеточных линиях и моделях опухолей различного гистогенеза, а также его влияние на антиметастатическую активность опухоли.

В результате исследования эффективности препарата Фталосенс на животных с опухолями различного генеза была выявлена высокая фотоиндуцированная активность препарата, определены оптимальные условия для проведения фотодинамической терапии, а именно, Фталосенс вводился в дозе 0,5 мг/кг, доза облучения составляла 270 Дж/см<sup>2</sup>. По результатам исследования была

определена высокая противоопухолевая активность Фталосенса, а торможение роста опухоли составляло от 86 до 100 %.

По данным автора, собаке было проведено три курса ФДТ и через 1,5 месяца была отмечена полная регрессия опухоли; у четырех кошек уже после первого курса отмечалась стабилизация опухолевого процесса; у пяти кошек – частичная регрессия опухолевого роста; одной кошке было проведено три курса ФДТ и наблюдалась полная регрессия [122].

В 2008 году С.А. Ягников и соавторы опубликовали статью, в которой представили результаты проведенного экспериментального исследования, посвященного лечению мелких животных с онкологическими заболеваниями слизистой ротовой полости (эозинофильная гранулема, эпулисы, плоскоклеточный рак и т.д.) с применением фотодинамической терапии. Экспериментальная терапия была проведена на 10 кошках и 1 собаке. В качестве фотосенсибилизирующего средства (ФС) при лечении онкологических заболеваний использовался препарат «Фотодитазин», аппарат для излучения световой энергии – «Гранат», который излучает свет длиной волны  $661 \pm 1,0$  нм. Дозы введенного ФС составляли 1–2 мг/кг массы тела. Эффективная доза светового излучения находилась в пределах от 150 до 800 Дж/см<sup>2</sup>, плотность мощности излучения – 0,9–2,0 Вт/см<sup>2</sup>.

По результатам исследования ФДТ в излечении плоскоклеточного рака и других новообразований ротовой полости у мелких домашних животных показала высокую эффективность после двухкурсовой терапии, которая демонстрировала частичную регрессию опухолей. Было отмечено, что ФДТ является эффективным методом лечения раковых опухолей с неудобной локализацией для резекции, удалось показать возможность применения ФДТ у животных для лечения патологий как злокачественных, так и воспалительных [120].

В 2016 году Н.В. Пашенко и соавторы опубликовали статью, в которой привели оценку фотодинамической терапии для лечения саркомы ротовой полости у животных. В качестве ФС был использован «Фотодитазин» в дозе 1 мг/кг, источник лазерного излучения –  $662 \pm 2$  нм, мощность 1,5 Вт, доза облучения – 300–400 Дж.

По результатам исследования опухоль уменьшалась после первого сеанса, подвергалась некрозу и отторгалась. Для полной регрессии опухолевого процесса проводилось от 3 до 5 сеансов.

По мнению авторов, ФТД можно использовать, как самостоятельный метод лечения саркомы ротовой полости [81].

В 2017 году Е.В. Давыдов и соавторы опубликовали статью, в которой привели экспериментальную оценку возможности применения ФДТ на лимфорею после радикального удаления ОМЖ у животных. В качестве ФС использовался «Фотодитазин», доза которого составляла 0,8–1 мг/кг массы тела животного, длина волны  $660\pm 2$  нм, мощность 1,5 Вт.

По представленным в данной статье результатам исследований в опытной группе отмечается существенное снижение лимфореи, а также более быстрое заживление ран по сравнению с контрольной группой (животные, которым проводилась региональная мастэктомия без проведения фотодинамической терапии) [30].

Сегодня фотодинамическая терапия имеет многочисленные примеры эффективности использования данного метода для лечения рака различной локализации [106].

## **1.2 Характеристика болезни**

### **1.2.1 Определение болезни**

Опухоль – это патологический процесс, сопровождающийся нерегулируемым разрастанием тканей, состоящих из качественно изменившихся и утративших дифференцировку клеток организма [100].

До настоящего момента не установлено единой причины возникновения новообразований. По современным представлениям, опухоли возникают в результате нарушения в каком-либо месте регуляции процессов размножения. При нарушении этого контроля может возникнуть избыток ткани соответствующей дифференцировки. Со временем в клетках этой зоны накапливаются мутации, появляются признаки доброкачественной, а затем злокачественной опухоли [36].

Злокачественное новообразование – форма роста тканей, которая обладает определенными специфическими свойствами. Признаками злокачественности являются следующие показатели [37]:

1. Безудержный процесс размножения клеток.
2. Способность к метастазированию.
3. Инфильтративный рост – проникновение опухолевых клеток в окружающие неизменные ткани.

Истинные опухоли растут за счет количественного увеличения трансформированных клеток.

Одна из важнейших характеристик опухолей – морфологическая. Данная характеристика сообщает, из какой ткани развилась опухоль. На сегодняшний день известно более двухсот видов опухолей [4; 59; 69].

Рак – одна из разновидностей злокачественных опухолей, исходящая из клеток эпителиальной ткани (слизистые оболочки, кожа, эпителий желез). По строению рака различают несколько вариантов: плоскоклеточный, базальноклеточный, аденокарцинома и др., развивающиеся из различных слоев и видов эпителия. Самым распространенным является железистый рак – аденокарцинома. Слизистые оболочки имеются во многих внутренних органах, а это означает, что рак может возникнуть в любом из них [106].

Злокачественные опухоли, исходящие из клеток тканей, имеющих мезенхимальное происхождение (мышцы, хрящи, кости, жировая клетчатка и т.д.), называют саркомами.

Кроме рака и саркомы, существует множество других злокачественных опухолей: меланомы, разнообразные опухоли кроветворной ткани [37; 59].

### **1.2.2 Этиология заболевания**

Причины возникновения опухолей, в том числе и опухолей молочной железы, еще не изучены до конца. Полагают, что новообразования молочных желез по характеру гормонально зависимы. Исследователи онкологических заболеваний рака молочной железы в течение долгого времени пытались найти характерные

изменения в гормональном балансе организма, которые могут привести к развитию заболевания, но каких-либо отдельных гормонов и особых отклонений в их концентрациях в организме найдено не было [125].

Развитие рака молочной железы связано, в основном, с нарушением ритма выделения гормонов и с изменением в нормальном их соотношении в организме, с нарушением гормональной регуляции процессов в тканях и клетках молочной железы. Обычно эти гормональные расстройства проходят незаметно, а их продолжительность может быть велика. Это происходит потому, что они не имеют выраженного характера. Факторы, способные вызвать и поддерживать отклонения в гормональном балансе самки, называют факторами риска [13; 34].

Факторы риска развития рака молочной железы [57; 75]:

1. Генные мутации;
2. Возрастной фактор;
3. Ожирение;
4. Ранняя течка или нерегулярная течка, ее отсутствие;
5. Наличие в родословном анамнезе рака молочной железы (особенно у прямых родственников особей);
6. Поздние первые роды или отсутствие родов в анамнезе;
7. Фиброкистоз или атипическая гиперплазия в молочной железе;
8. Подавление течки или ложной беременности гормональными препаратами;
9. Сахарный диабет;
10. Травма молочной железы в анамнезе;
11. Наличие в анамнезе онкологических заболеваний половых органов.

Из всех факторов, способствующих развитию раковых заболеваний, главным является возрастной фактор. По статистике 95 % всех случаев рака молочной железы диагностируется у самок старше 5 лет, а максимальная заболеваемость замечена в возрастном интервале 7–10 лет [21; 24; 179].

Это связано с тем, что процессы канцерогенеза обусловлены изменениями, происходящими в организме при старении. Старение ослабляет или нарушает

защитные реакции организма к действию различных канцерогенных факторов, поэтому вероятность развития опухоли возрастает [21; 57; 59; 76].

Достаточно подробно изучена связь репродуктивного анамнеза самки (такие состояния организма, как течка, беременность, роды, лактация) с развитием опухоли молочной железы. Установили, что риск развития рака увеличивается при раннем начале течки (до 6 месяцев), при хроническом нарушении цикла, при отсутствии беременностей в анамнезе или позднем развитии первой беременности (после 5 лет), при отсутствии лактации после родов и при длительном употреблении гормональных средств для подавления течки, так как это вызывает нарушение гормонального обмена в организме [13; 19; 57; 74; 75; 77; 124].

Наследственность является также одним из ведущих предрасполагающих факторов развития раковых опухолей. Известны случаи, когда рак развивается у нескольких особей в разных поколениях. Рак не является наследственным заболеванием, но он может иметь значение при передаче по наследству только предрасположенности к данному заболеванию. Реализация этой предрасположенности будет зависеть, в первую очередь, от воздействия на организм целого ряда других факторов, таких как канцерогенные воздействия окружающей среды или различные нарушения режима здоровой жизни [59].

Еще одним важным фактором является кормление. Кормление – важнейший биологический фактор, от него в значительной степени зависит развитие всех функций организма животного. Вместе с кормом в организм попадает немалое количество различных веществ, как антиканцерогенных, так и канцерогенных, способных вызывать злокачественные опухоли. Некоторые ученые считают что, не меньше 40 % всех случаев заболеваний раком связано с особенностями кормления прямо или косвенно. На развитие болезни может влиять режим кормления и его структура. При увеличении калорийности корма, а прежде всего при потреблении жиров животного происхождения, продуктов с содержанием сахаров и холестерина, риск развития заболевания увеличивается. Это подтвердили многочисленные наблюдения. Объяснить это можно тем, что избыточное

употребление животных жиров нарушает биохимический и гормональный баланс в организме, стимулируя развитие заболеваний [98].

Ожирение также является фактором риска развития рака молочной железы. Оно обуславливается отложениями жировой ткани. Жировая ткань способна накапливать и задерживать в организме различные токсичные, в том числе и канцерогенные вещества, а также соединения, поступающие в организм в течение жизни с пищей и воздухом. Помимо этого в жировой ткани происходит изменение метаболизма гормонов в сторону увеличения образования эстрогенов. Как известно, эстрогены специфически действуют на ткани молочной железы [13; 19; 57; 98].

Замедлить или предотвратить развитие опухоли можно за счёт достаточного потребления витаминов А и Е. Они играют важную роль в метаболических процессах, в том числе и процессах, имеющих защитный, противоопухолевый эффект. Например, витамин А нейтрализует действие эстрогенов. Некоторые витамины называют факторами антиканцерогенеза, так как они препятствуют развитию рака, а при недостатке витаминов в сочетании с канцерогенными факторами риск развития опухолей увеличивается [57; 103].

Повреждение тканей играет определенную роль в процессе канцерогенеза. Несмотря на то, что травма сама по себе не может превратить нормальную клетку в раковую, то есть не обладает канцерогенным эффектом, но наблюдения показали, что травмы молочных желёз могут стать факторами развития опухолей молочной железы, особенно если они повторяются неоднократно [98; 137; 179].

Также вероятность развития рака молочной железы увеличивается при фоновых заболеваниях, то есть при хроническом течении каких-либо болезней и отсутствии их лечения. Наиболее распространенные из таких заболеваний:

- заболевания щитовидной железы (нарушается выделение гормонов в организм);
- хроническое воспаление половых органов (эндометрит);

- заболевания печени (нарушается переработка излишка гормонов, вследствие этого в организме может сохраняться вредная для него концентрация некоторых гормонов).

При своевременном лечении этих заболеваний их влияние на риск развития рака молочной железы устраняется [57; 97; 121; 122].

К состояниям, способным стимулировать опухолевые изменения, также относят и стрессы, так как отклонение функций нервной системы отражается на функции эндокринной системы (эти две системы тесно связаны), вследствие нарушения работы эндокринной системы могут происходить гормональные сбои. У животных сильные стрессы обычно связаны со сменой или утратой хозяина, изменением места обитания, у домашних животных – с появлением в доме детей или других животных. Также способны оказать влияние болевой, транспортный стрессы, ветеринарные вмешательства [56; 97; 103; 124; 126].

Вирусная теория происхождения рака широко известна. Были обнаружены опухолевые вирусы у некоторых животных и установлена их роль в развитии ряда опухолевых заболеваний у кур, мышей, других экспериментальных животных. В частности, был обнаружен вирус рака молочной железы у мышей. Было установлено, что этот вирус передается только с молоком матери при кормлении детенышей, поэтому он был назван фактором молока. У животных, у которых обнаружены опухолевые вирусы, передача опухоли от одной особи к другой в большинстве случаев отсутствует [179; 201]. Попадая в организм, вирус активно взаимодействует с его ДНК, что в некоторых случаях вызывает трансформацию собственных протоонкогенов животного в онкогены. Геномы некоторых вирусов содержат высоко активные онкогены, активирующиеся после включения ДНК вируса в ДНК клеток животного. Однако вирус является только одним из факторов, определяющих развитие опухоли. Наличие онкогенного вируса в организме еще не определяет развитие опухоли, решающее значение могут иметь, в частности, факторы окружающей среды, стимулирующие участие вируса в канцерогенезе [57; 65; 98; 195].

Установлена связь развития рака молочной железы с загрязнением окружающей среды токсичными веществами, с воздействием различных видов ионизирующего излучения, с применением различных лекарственных препаратов и даже использованием некоторых косметических средств для животных. Солнечная радиация и ионизирующее излучение обладают высокой мутагенной активностью. Вещества ароматической природы, некоторые металлы и пластмассы обладают выраженным канцерогенным свойством, благодаря их способности реагировать с ДНК клеток, нарушая ее структуру. Канцерогенные вещества в больших количествах содержатся в продуктах горения автомобильного и авиационного топлива, в табачных смолах. При длительном контакте организма с этими веществами могут возникнуть онкологические заболевания. Длительное механическое или термическое раздражение тканей молочной железы также могут являться факторами повышенного риска возникновения опухолей [57; 98; 103].

Несмотря на всё вышеперечисленное, каждый фактор в отдельности не может вызвать рак молочной железы, рак вызывается только их совокупностью. Причем имеют значение не просто набор факторов, но и определенные количественные и временные соотношения между ними. Опухоль развивается только при сложных комбинациях этих факторов и, возможно, других, еще до конца не изученных [97; 103].

### **1.3 Классификация опухолей**

Выделяют следующие основные классификации опухолей молочной железы:

1. Международная гистологическая классификация и номенклатура опухолей домашних животных ВОЗ (1975) (Таблица 1.1);
2. Клиническая классификация;
3. TNM классификация злокачественных опухолей по стадии процесса.

### 1.3.1 Международная гистологическая классификация и номенклатура опухолей домашних животных ВОЗ (1975)

Таблица 1.1 - Международная гистологическая классификация и номенклатура опухолей домашних животных ВОЗ (1975) [70]

<b>I. Карцинома</b>	Аденокарцинома	Тубулярная	Простого типа
			Комплексного типа
		Папиллярная	Простого типа
	Комплексного типа		
	Папиллярно-кистозная	Простого типа	
		Комплексного типа	
Солидная карцинома		Простого типа	
		Комплексного типа	
Веретеночклеточная карцинома		Простого типа	
		Комплексного типа	
<b>II. Саркома</b>	Остеосаркома		
	Фибросаркома		
	Остеофибросаркома		
	Другие типы		
<b>III. Смешенная злокачественная опухоль</b>			
<b>IV. Доброкачественные опухоли</b>			

### 1.3.2 Клиническая классификация по форме роста

На основании клинической классификации по форме роста принято различать две формы новообразований молочной железы [59; 126]:

1. Узловая – это наиболее часто встречающаяся форма у мелких домашних животных, которая составляет 93 % у кошек и 67 % у собак от всех случаев рака молочной железы.

Клинически узловая форма характеризуется образованием одного или нескольких опухолевых узлов в окружении неизменной ткани молочной железы.

Таким образом, узловая форма может быть:

а) одиночная;

б) многоузловая.

2. Диффузная форма характеризуется макро– и микроскопическими изменениями всей ткани молочной железы. У кошек диффузная форма часто является вторичной на фоне рецидива опухолей молочной железы и составляет 7 % у кошек и 33 % у собак от всех случаев онкологических заболеваний молочной железы.

Диффузная форма включает в себя [59; 126; 182]:

а) Инфильтративно-отечную форму. Данная форма отличается агрессивным течением с метастазированием в кожу и подкожную жировую клетчатку и имеет неблагоприятный прогноз. У кошек эта форма носит вторичный характер и возникает на фоне послеоперационного рецидива.

б) Маститоподобную форму. Отличается быстрым темпом роста, не имеет четких контуров, малоподвижна. Всегда происходит увеличение региональных лимфатических узлов.

в) Панцирную (рожистую) форму. Основные признаки – выраженная гипермия, утолщение кожи железы. Быстро метастазирует в региональные лимфатические узлы и в отдельные органы.

### **1.3.3. TNM – классификация злокачественных опухолей по стадии процесса**

*TMN классификация используют для определения стадии онкологического процесса*

Данная классификация включает в себя [32; 121]:

1. Оценку состояния первичного опухолевого очага (Т):

T0 – первичный опухолевый очаг не определяется;

T1 – локализованная опухоль размером до 3 см;

T2 – локализованная опухоль размером 3–5 см;

T3 – локализованная подвижная опухоль более 5 см;

T4 – диффузная опухоль, малоподвижная относительно подлежащих тканей и прорастающая в кожные покровы, или воспалительная карцинома.

## 2. Оценку регионарных лимфатических узлов (N):

N0 – отсутствие метастазов в регионарные лимфатические узлы;

N1 – поражение одного регионарного лимфоузла;

N2 – поражение основного и добавочного лимфоузлов или двух групп лимфоузлов. Для более точного определения состояния лимфоузла необходимо морфологическое исследование, которое может включать в себя либо проведение аспирационной биопсии в случае консервативного лечения, либо гистологическое исследование узла после операционного удаления.

## 3. Наличие поражения внутренних органов (M):

M0 – отсутствие метастатического поражения в отдаленных органах;

M1 – метастатическое поражение.

Индексы T и N можно оценить при помощи физикального осмотра (методом пальпации), индекс M оценивается методами визуальной диагностики (рентгенологическое исследование, УЗИ). По полученной информации можно точно определить клиническую стадию онкологического процесса [185].

Различают четыре стадии онкологического процесса у кошек и собак (Таблица 1.2)

Таблица 1.2 – Стадии онкологического процесса у животных [100]

Стадия процесса у собак и кошек	Первичный очаг	Состояние регионарных лимфатических узлов	Наличие поражений внутренних органов
I	T1	N0	M0
	T0–1	N1	M0
II	T2	N0	M0
	T2	N1	M0
III	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
	T любое	N2	M0
IV	T любое	N любое	M1
	T4	N любое	M любое

## **1.4 Сравнительная оценка современных методов лечения опухолей**

На данный момент в ветеринарной практике основными методами лечения РМЖ у животных являются хирургическое лечение, химиотерапия, лучевая терапия, гормональная терапия [100; 124].

### **1.4.1 Хирургический метод лечения**

Хирургический метод лечения при доброкачественных новообразованиях позволяет добиться полного излечения, однако при злокачественных процессах данный метод чаще всего является лишь этапом комплексной противоопухолевой терапии [11; 24; 97; 99].

При лечении рака молочной железы у кошек предпочтение отдается унилатеральной или двухэтапной билатеральной мастэктомии. При проведении хирургического лечения новообразование молочной железы и регионарные лимфатические узлы выделяют и удаляют единым блоком, с соблюдением правил абластики и антибластики [97; 99].

Однако у хирургического лечения есть ряд минусов [103; 123; 126]:

1. После введения анестезирующих средств всегда существует риск возникновения побочных реакций, которые могут варьироваться от небольшого отека в месте введения инъекции до молниеносного развития анафилактического шока или летального исхода. Также может возникнуть развитие таких синдромов как почечная, сердечная или печеночная недостаточность, высокая артериальная гипертензия, аритмии, нарушения свертываемости крови и судороги.

2. При большом размере опухолевого образования может возникнуть необходимость иссечения большого участка кожного фрагмента, что затруднит закрытие операционной раны и наложение швов.

3. Сопутствующие заболевания, к примеру, сердечная или почечная недостаточность, могут служить противопоказаниями к радикальному удалению опухоли, так как после оперативного вмешательства могут возникнуть риски обострения этих заболеваний. В таком случае, а также при распадающихся или

изъязвленных новообразованиях, оперативное вмешательство является паллиативным и выполняется в ограниченном объеме.

4. После проведение хирургического лечения остается риск, что в организме остались клетки-мутанты даже после удаления опухоли.

Также после хирургического вмешательства возможны послеоперационные осложнения [122; 125]:

1. Инфицирование послеоперационных ран;
2. Расхождение швов. Разрывы швов обычно могут возникать в подмышечной и паховой областях. Это связано с тем, что во время операции удаляется большой объем ткани;
2. Распространение рака, который не диагностировался до и во время хирургического вмешательства;
3. Вероятность возникновения рецидивов.

#### **1.4.2 Лучевая терапия**

Лучевая терапия (ЛТ) – метод локального лечения, который основывается на способности ионизирующего излучения «уничтожать» живые ткани. При онкологических болезнях рака молочной железы данная терапия широко используется в составе комплекса лечебных мероприятий. Может применяться как предоперационная лучевая терапия, так и послеоперационная. Предоперационная лучевая терапия применяется преимущественно в сочетании с химиотерапией для перевода опухолевого процесса из нерезектабельного в резектабельный, для профилактики развития местных рецидивов, а также для улучшения абластичности операционного вмешательства. Послеоперационная лучевая терапия назначается после радикальных операций в случаях высокого риска местного рецидива, при обнаружении опухолевых клеток на границе резекции [102].

В онкологии в зависимости от вида используемого ионизированного излучения ЛТ подразделяют на следующие виды [101]:

1. Рентгенотерапия – один из методов лучевой терапии, при котором для лечения применяются рентгеновские лучи. Данный метод основывается на

большой проникающей способности рентгеновских лучей и их на биологическом действии на ткани.

Рентгенотерапия подразделяется на поверхностную и глубокую. Поверхностная рентгенотерапия проводится с использованием рентгеновского излучения с энергией от 80 до 120 кВ с применением алюминиевых фильтров толщиной 0,5–3 мм, глубокая – при рентгеновском излучении 180–200 кВ и с медными фильтрами толщиной 0,5–2 мм. Степень воздействия рентгеновского излучения на ткани зависит от дозы поглощения, а также от чувствительности клеток и тканей к радиационному воздействию.

2. Гамма-терапия – вид лучевой терапии, которая воздействует радиоактивным излучением изотопов на пораженные раком участки тела. Данный вид ЛТ позволяет уничтожать клетки, подвергшиеся мутации в очаге патологического роста опухоли, а также стабилизировать развитие злокачественного процесса с помощью блокирования размножения раковых клеток.

В зависимости от расположения и гистологии опухоли методы гамма-терапии подразделяется на [62]:

1. Контактный метод. Для данного метода используется кожный аппликатор (индивидуальная пластмассовая пластина) с радиоактивными изотопами, которые размещаются на кожных покровах.

2. Дистанционный метод. Метод воздействия на опухоль с помощью высокоактивного радиологического излучения на определенном расстоянии от патологической области. Излучение генерируется благодаря специальному стационарному гамма-аппарату (аппарат «Рокус» с источником излучения  $Co\ 60$ ).

3. Протонную терапию – вид ЛТ, основанный на применении протонов (положительно заряженных частиц), ускоренных на синхротронах и синхрофазотронах до больших энергий – 50–1000 МэВ. Суть метода заключается в том, что положительно заряженные лучи разрушают опухолевые клетки, так как максимальное высвобождение энергии происходит непосредственно в самой опухоли. Данный вид лучевой терапии позволяет облучать патологический очаг

небольших размеров и новообразования, которые расположены практически вплотную к радиочувствительным органам и структурам, значительно снижая их облучение.

4. Брахитерапию – метод ЛТ, при котором источник излучения располагается максимально близко к патологическому очагу (опухоли) или непосредственно в опухоли. Брахитерапия проводится путем внедрения в организм радиоактивных частиц, которые вызывают гибель опухолевых клеток.

По типу имплантации брахитерапия бывает [62; 101]:

- Внутриволостная брахитерапия. Источник излучения помещается в держатель небольшого размера и вводится в полость, расположенную в непосредственной близости с опухолевым процессом.

- Внутритканевая брахитерапия. В пораженную ткань с помощью радиоактивных игл или аппликаторов в виде игл внедряется радиоактивный микроисточник. Существуют две методики имплантации: применение «временных» источников (источник иридия) и «постоянных» (йод, палладий, которые остаются после лечения).

- Внутрисосудистая брахитерапия. Источник излучения вводится в стенку сосуда, который вовлечен в патологический процесс.

Плюсы проведения лучевой терапии [62; 198]:

- 1) опухолевые клетки перестают беспорядочно делиться, патологический очаг уменьшается,

- 2) сосуды, которые питают опухоль, зарастают,

- 3) эффективность данного метода в отношении множества форм раковых заболеваний.

Однако ЛТ имеет ряд минусов:

- 1) гиперчувствительность на радиоактивные компоненты,

- 2) пониженная чувствительность к радиоактивным лучам в области мозга, желудка, хрящей и почек,

- 3) после проведения лучевой терапии могут возникнуть тяжелые осложнения.

Постлучевые осложнения [198]:

1) Общая лучевая реакция. Данная реакция возникает в результате прямого воздействия радиации на организм, выраженность осложнений зависит от области облучения, поглощённой дозы и режима облучения. Клинически общая лучевая реакция проявляется в виде:

- нарушений функций ЦНС (раздражимость, вялость, непосредственное нарушение сердечной и дыхательной деятельности),
- нарушений деятельности ЖКТ (позывы на тошноту, рвота, диарея, снижение аппетита, потеря веса),
- нарушений кроветворной системы (лейкопения, снижение числа лимфоцитов, моноцитов, также эозинофилия и тромбоцитопения, анемия).

2) Местная лучевая реакция развивается в зоне полей облучения:

- лучевые повреждения кожи на ранних этапах могут проявляться в виде лучевого ожога (лучевой эпителиит), сухого дерматита и раннего лучевого некроза, поздние лучевые повреждения могут проявляться в виде атрофического или гипертрофического дерматита,
  - при лучевом повреждении слизистых оболочек возможно возникновение язв после проведения лучевой терапии с последующим проникновением инфекции,
  - при лучевом воздействии на сердце осложнение может проявиться через несколько лет после проведения терапии в виде лучевого перикардита (варьируется от ограниченного процесса до слипчивого перикардита),
  - при облучении головы возможны тошнота, рвота, анорексия, отек головного мозга, радионекроз. В зону облучения также часто попадает спинной мозг, вследствие чего возможно формирование лучевого миелита (парестезия, нарушение поверхностной и глубокой чувствительности). Структура глаза имеет высокую радиочувствительность, что может привести к атрофии сетчатки и зрительного нерва, лучевой катаракте.

### 1.4.3. Химиотерапия

Химиотерапия – это метод лечения с применением противоопухолевых препаратов с цитостатической активностью. Основной мишенью этих препаратов являются клетки, которые находятся в стадии активного деления. Данный вид терапии можно использовать как самостоятельный метод лечения и как один из этапов комбинированного лечения онкологически больного животного [26; 105].

В последние годы в ветеринарной медицине распространен комбинированный метод применения цитостатических препаратов, применяемых в определенной последовательности и сочетаниях (полихимиотерапия). Нередко применение противоопухолевых химиопрепаратов в монорежиме, теряет свою эффективность на фоне первичной или вторичной резистентности опухолевых клеток. В этом случае полихимиотерапия является эффективной мерой направленной против развития опухолевой резистентности [122].

Для лечения опухолей молочной железы чаще используются моно- или комбинированная ХТ известными противоопухолевыми препаратами: адриамицином (А), циклофосфаном (С), 5-фторурацил (F), винкристин (V), метотрексат (M) (Таблица 1.3) [123].

Таблица 1.3 – Схемы химиотерапии [100; 188]

Схемы химиотерапии	Препараты	Интервалы между курсами
АС	Адриамицином: 25 мг/м <sup>2</sup> ; 1 сутки Циклофосфаном: 250 мг/м <sup>2</sup> ; 1 сутки	21 день
CAV	Адриамицином: 25 мг/м <sup>2</sup> ; 1 сутки Циклофосфаном: 250 мг/м <sup>2</sup> ; 1 сутки Винкристин: 0,5 мг/м <sup>2</sup> ; 1 сутки	21 день
ACF	Адриамицином: 25 мг/м <sup>2</sup> ; 1, 21, 42 сутки Циклофосфаном: 250 мг/м <sup>2</sup> ; 1, 7, 14, 21,28, 35, 42, 49, 56 сутки 5-фторурацил: 150 мг/м <sup>2</sup> ; 1, 7, 14, 21,28, 35, 42, 49, 56 сутки	–
CMF	Циклофосфаном: 250 мг/м <sup>2</sup> ; 1 сутки Метотрексат: 25,5 мг/м <sup>2</sup> ; 1 сутки 5-фторурацил: 150 мг/м <sup>2</sup> ; 1 сутки	10 дней

Химиотерапия не позволяет полностью уничтожить все опухолевые клетки, поэтому после проведения курса ХТ необходимо учитывать, что сохранилась часть клеток способных к делению [26]. Помимо этого ХТ обладает широким спектром токсических воздействий на организм [26; 50; 122; 125]:

1. Токсическое воздействие на ЖКТ: потеря аппетита, тошнота, рвота, диарея.

2. Токсическое воздействие на костный мозг, что может привести к нарушению образования клеток крови. Снижение иммунитета, что обусловлено падением уровня лейкоцитов, отвечающих за иммунный ответ организма против различных инфекций и патологических агентов внутреннего и внешнего происхождения.

3. Токсическое воздействие на волосяные фолликулы,

4. Кардиотоксичность. Химиотерапевтические препараты могут привести к поражению сердца и развитию кардиомиопатии.

#### **1.4.4 Иммуноterapia**

Иммуноterapia в онкологии окончательно сформировалась лишь в последние десятилетия. Все методы иммунотерапии, используемые отдельно или в комбинации с другими методами, можно разделить на три основные группы: активная, пассивная и адаптивная (корректирующая) иммуноterapia. Наибольший интерес представляет активная иммуноterapia, которая, в свою очередь, подразделяется на специфическую и неспецифическую. Целью активной специфической иммунотерапии является индукция в организме иммунных реакций против ассоциированных с опухолью антигенов. Для этого изготавливаются вакцины из нативных или лизированных, убитых облучением химическими препаратами опухолевых клеток. Активная неспецифическая иммуноterapia основана на предположении, что противоопухолевая резистентность является частью общей резистентности организма. Этот вид иммунотерапии направлен на активацию иммунологических реакций, опосредованных Т- и В-лимфоцитами, естественными киллерами и макрофагами. Применение неспецифической

активной иммунотерапии при опухолях молочной железы позволяет улучшить результаты лечения, увеличить продолжительность безрецидивного периода и выживаемость пациентов, подвергшихся радикальному лечению [24; 124; 146; 151].

Однако было отмечено, что при стойко угнетенной иммунореактивности организма животного, добиться благоприятных результатов фактически не удастся [146; 149].

Также у иммунотерапии есть ряд недостатков [25; 123]:

1. Длительное использование иммунопрепаратов может привести к угнетению иммунной системы;

2. Иммуностимуляторы не убивают опухолевые клетки, а следовательно, не излечивают от онкологического заболевания. Иммунотерапия направлена на сдерживание опухолевого процесса;

3. Сложно сформировать точный прогноз от проведения иммунотерапии, так как невозможно спрогнозировать иммунный ответ.

### **1.5 Перспективы применения метода фотодинамической терапии**

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – это новый метод лечения, применяемый для лечения злокачественных новообразований, инфекционных и дерматологических заболеваний. Для проведения ФДТ необходимы следующие компоненты – свет с определенной длиной волны (красный), кислород, который всегда имеется в тканях организма, а также особые вещества – фотосенсибилизаторы (ФС).

Под воздействием света между кислородом, содержащимся в тканях, и ФС происходит фотохимическая реакция, которая приводит к образованию в ткани опухоли цитотоксических агентов (синглетный кислород и кислородные свободные радикалы). Эти агенты оказывают токсичное воздействие на раковые клетки. Клетки опухоли подвергаются некротизированию и постепенно замещаются на соединительную ткань. Также погибают мелкие кровеносные сосуды, которые снабжали онкологические клетки кровью [49; 165].

Фотосенсибилизаторы (ФС) – это светочувствительные вещества, способные воспринимать и передавать энергию света. ФС вводят в организм пациента (внутривенно, аппликационно, перорально), и они избирательно накапливаются в раковых клетках, при этом практически не задерживаясь в здоровых клетках [52; 136, 180]. Под влиянием света кислород в раковых тканях переходит в особое активное состояние, при котором он начинает разрушительно воздействовать на внутренние структуры опухолевых клеток. В качестве источника света, как правило, применяют лазерные установки [60; 168; 171].

В ветеринарной медицине ФДТ имеет следующие преимущества [13; 16; 19; 87; 88; 90; 129; 130; 165; 169; 172; 180; 188; 197]:

1. Применяется, когда хирургическое вмешательство невозможно из-за тяжелых сопутствующих заболеваний или распространенности опухолевого процесса;

2. В предоперационный период позволяет уменьшить объем резекции, повысить радикализм операции и улучшить результаты лечения;

3. Можно использовать как дополнительный метод лечения и терапии после хирургического удаления опухоли, так как во многих случаях после резекции солидных образований остаются микроскопические очаги рака, которые могут привести к развитию рецидива или метастазированию;

4. Фотосенсибилизатор избирательно накапливается в опухоли и почти не задерживается в окружающих опухоль нормальных тканях. Благодаря этому в процессе фотодинамической терапии при облучении повреждается раковая опухоль и не повреждаются окружающие ткани;

5. Возможность многократного повторения, при необходимости, лечебного сеанса;

6. Является щадящим, локальным, относительно недорогим методом лечения многих разновидностей злокачественных опухолей (первичных, рецидивных, метастатических)

7. Возможность в одной процедуре сочетать лечение и диагностику (используя флуоресцентные свойства фотосенсибилизаторов).

ФДТ может сочетаться с лучевой или химиотерапией, а также с хирургическим методом, что позволяет достичь значительных результатов в лечении рака.

Но также фотодинамическая терапия имеет несколько недостатков [23; 74; 88; 104; 116; 131; 139-141; 156-160; 186; 194]:

1. Ограничения доступа света, то есть лечению поддается область опухоли, в которой распространяется лазерное излучение, а именно на глубину около 1 см. В настоящее время разрабатываются ФС для более глубокого проникновения света, например бактериохлорины.

2. После применения фотосенсибилизаторов некоторое время сохраняется чувствительность к свету.

Фотодинамическая терапия имеет большой потенциал в лечении опухолей, в том числе опухолей молочной железы. Данный метод с успехом можно применять для лечения злокачественных опухолей молочной железы как самостоятельную методику, особенно при наличии противопоказаний к другим методам лечения. Однако определенную сложность представляет лечение распространенных опухолей и метастазирование. Поэтому необходимо проведение дальнейшего изучения и внедрения данного метода в ветеринарную практику для получения лучшего результата лечения опухолей молочной железы у животных [28; 29; 135; 139-141; 165; 170].

Таблица 1.4 – Преимущества фотодинамической терапии перед другими методами лечения онкологических заболеваний [13; 60; 63; 69; 72; 91; 92; 194]

<b>Преимущества ФДТ перед хирургическим вмешательством</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Не инвазивный метод лечения</li> <li>2. Применяется, когда хирургическое вмешательство невозможно из-за тяжелых сопутствующих заболеваний или распространенности опухолевого процесса</li> <li>3. Отсутствие послеоперационных швов, рубцов и удаленной ткани</li> <li>4. Снижение риска послеоперационных осложнений и побочных эффектов</li> <li>5. Снижение времени на восстановление организма</li> </ol>
<b>Преимущества ФДТ перед лучевой терапией</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. При ФДТ луч лазера воздействует только на такие ткани, которые содержат ФС, то есть избирательно поражает опухолевые ткани</li> <li>2. Отсутствуют тяжелые местные и системные поражения</li> </ol>

Окончание Таблица 1.4

<b>Преимущества ФДТ перед химиотерапией</b>
1. Обладает низкой системной токсичностью по сравнению с химиотерапией 2. Не развивается устойчивость к фотосенсибилизаторам 3. Не угнетает иммунную систему
<b>Преимущества ФДТ перед иммунотерапией</b>
1. Направлена на полное излечение организма от онкологического заболевания, в отличие от иммунотерапии, 2. Не угнетает иммунную систему

## 2. Материалы и методы исследования

### 2.1 Материалы

Клинические наблюдения и исследования проводили с 2016 по 2021 год на кафедре «Ветеринарная медицина» ФГБОУ ВО МГУПП, а также на базе ветеринарного центра «Надежда» (г. Москва), на базе ветеринарной клиники «Велес-Тексильщики» (г. Москва). Исследовательская работа выполнена в рамках гранта РФФИ №19-316-90069 Аспиранты «Исследование влияния фотодинамического эффекта и активных форм кислорода на клетки при лечении спонтанного рака молочной железы у животных» 2019–2021 г. г., руководитель проекта – Давыдов Евгений Владимирович.

Объектом исследования служили кошки разных пород и возрастных групп со спонтанно возникшими новообразованиями молочных желез. При поступлении животных для исследований мы отбирали тех, которые имели любые визуальные признаки новообразования молочной железы. Общие сведения о поступивших животных представлены в Таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Общие сведения о поступивших животных, имеющих любые визуальные признаки новообразования молочной железы

№	Кличка	Пол	Порода	Возраст, лет	Масса, кг	Поверхность тела, м <sup>2</sup>
1	Белка	самка	метис	15	4,2	0,260
2	Василиса	самка	метис	6	3,0	0,208
3	Маня	самка	шотландская вислоухая	9	3,2	0,217
4	Джессика	самка	персидская	14	3,5	0,231
5	Клепа	самка	метис	8	4,0	0,252
6	Мэри	самка	британская	13	3,0	0,208
7	Мурка	самка	метис	11	3,2	0,217
8	Лея	самка	метис	10	3,3	0,221
9	Мая	самка	сиамская	11	3,0	0,208
10	Мышка	самка	метис	8	3,0	0,208
11	Шампаня	самка	сибирская	15	3,0	0,208
12	Поля	самка	метис	14	3,0	0,208
13	Лили	самка	британская	14	4,0	0,252
14	Рита	самка	метис	16	3,9	0,248
15	Соня	самка	метис	12	3,0	0,208
16	Вита	самка	британская	8	3,0	0,208
17	Мурка	самка	метис	15	3,3	0,221
18	Лола	самка	метис	11	3,4	0,226

Продолжение Таблицы 2.1

№	Кличка	Пол	Порода	Возраст, лет	Масса, кг	Поверхность тела, м <sup>2</sup>
19	Джессика	самка	персидская	10	3,7	0,239
20	Мурка	самка	метис	16	3,0	0,208
21	Мурка	самка	метис	8	4,2	0,260
22	Киса	самка	сибирская	13	3,2	0,217
23	Мурка	самка	метис	8	3,2	0,217
24	Иззи	самка	сибирская	14	3,0	0,208
25	Соня	самка	персидская	10	3,2	0,217
26	Милка	самка	метис	15	3,7	0,239
27	Блэки	самка	метис	11	3,0	0,208
28	Хомочка	самка	метис	14	3,0	0,208
29	Лея	самка	метис	12	3,0	0,208
30	Вера	самка	шотландская вислоухая	12	3,0	0,208
31	Рита	самка	сибирская	14	4,2	0,260
32	София	самка	британская	9	4,0	0,252
33	Василиса	самка	метис	15	3,3	0,221
34	Роза	самка	сибирская	12	3,4	0,226
35	Даша	самка	метис	15	3,3	0,221
36	Ежа	самка	британская	12	4,0	0,252
37	Даша	самка	сибирская	10	3,0	0,208
38	Рыжуха	самка	метис	11	3,0	0,208
39	Чернушка	самка	метис	13	3,0	0,208
40	София	самка	метис	13	3,2	0,217
41	Зоя	самка	метис	9	4,0	0,252
42	Ева	самка	метис	14	4,2	0,260
43	Фея	самка	метис	8	3,6	0,235
44	Туся	самка	метис	11	3,3	0,221
45	Боня	самка	метис	12	3,4	0,226
46	Китти	самка	метис	13	3,3	0,221
47	Искра	самка	русская голубая	12	3,0	0,208
48	Аська	самка	метис	16	3,0	0,208
49	Сонька	самка	метис	10	3,0	0,208
50	Агата	самка	сиамская	15	3,0	0,208
51	Фенечка	самка	метис	14	3,2	0,217
52	Альфа	самка	метис	14	3,0	0,208
53	Мила	самка	сиамская	16	3,2	0,217
54	Лица	самка	британская	11	3,7	0,239
55	Даша	самка	метис	15	3,0	0,208
56	Бусинка	самка	шотландская вислоухая	11	4,0	0,252
57	Люся	самка	метис	16	3,0	0,208
58	Масяня	самка	персидская	8	3,2	0,217
59	Симона	самка	метис	11	3,3	0,221
60	Гера	самка	британская	10	4,0	0,252
61	Рада	самка	метис	13	3,0	0,208

## Окончание таблицы 2.1

№	Кличка	Пол	Порода	Возраст, лет	Масса, кг	Поверхность тела, м <sup>2</sup>
62	Аська	самка	метис	7	4,2	0,260
63	Тася	самка	сибирская	14	3,0	0,208
64	Мышка	самка	метис	11	3,2	0,217
65	Джесси	самка	британская	9	4,2	0,260
66	Миди	самка	метис	11	4,2	0,260
67	Миднун	самка	метис	11	3,9	0,248
68	Моська	самка	метис	12	3,3	0,221
69	Бусинка	самка	метис	15	4,2	0,260
70	Хаси	самка	метис	15	3,6	0,235

В результате полного диагностического исследования мы распределили животных (n=70) на 6 групп:

Группа №1. Животные, которым не было проведено лечение, в дальнейшем данная группа носит название «Контрольная группа №1». Сюда вошли 5 кошки (7 %) разных пород в возрасте старше 15 лет с уточненным диагнозом рака молочной железы III стадии онкологического процесса.

Группа № 2. Животные, подвергшиеся комбинированному лечению, в дальнейшем данная группа носит название «Контрольная группа №2», сюда вошло 10 животных (14 %). После хирургического лечения этим животным были проведены курсы химиотерапии (доксорубицин в монорежиме или химиотерапия по протоколу: доксорубицин с таксотером (АТ)). В эту группа вошли животные с I-III стадией онкологического процесса.

Группа № 3. Животные с I, II, III стадиями онкологического процесса, которым по результатам диагностических исследований было противопоказано хирургическое вмешательство, введение в стадию наркоза или же владельцы данных животных отказались от лечения стандартными методами. В дальнейшем данная группа получила название «Экспериментальная группа» – 25 кошек (36 %). Таким животным была проведена фотодинамическая терапия.

Группа № 4. Животные с доброкачественными опухолями – 14 кошек (20 %), которым проводилось хирургическое вмешательство по удалению новообразований.

Группа № 5. Животные с IV стадией онкологического процесса – 3 кошки (4 %). Владельцы данной группы животных отказались от лечения и им была предложена паллиативная помощь.

Группа № 6. Животные, владельцы, которых отказались от лечения и дальнейшего наблюдения – 13 кошек (19 %).

При анализе результатов мы не учитывали животных под группами № 4, 5 и 6, так как они не внесли практического значения в наше исследование.

Для реализации поставленных целей и задач мы разделили животных на 3 группы.

В контрольную группу №1 мы включили 3-х кошек разных пород в возрасте старше 15 лет с уточненным диагнозом рака молочной железы III стадии онкологического процесса. Данной группе лечение не проводилось, в виду отказа владельцев от лечения.

Распределение животных данной группы по стадиям болезни, по возрастному и породному показателям представлены в Таблицах 2.2 и 2.3.

Таблица 2.2 – Распределение по стадиям болезни раком молочной железы у кошек контрольной группы №1

Стадия	Количество животных (всего 5 особи)
III	5 (100 %)

Таблица 2.3 – Распределение по возрастному и породному показателям кошек контрольной группы №1, которым лечение не проводилось

Количество животных	Порода	Возраст
Кошки, 5 особи	Метис – 3 (60 %)	Старше 15 (100 %)
	Сиамская – 2 (40 %)	

Был проведен анализ результатов гистологического исследования у кошек контрольной группы №1 (Таблица 2.4).

Таблица 2.4 – Характеристика по гистологическому строению в контрольной группе №1

Гистологический тип	Количество кошек (всего 5 особи)
Папиллярная аденокарцинома	4 (80 %)
Солидно-тубулярная аденокарцинома	1 (20 %)

В контрольную группу №2 мы включили 10 кошек разных пород в возрасте от 7 до 15 лет с уточненным диагнозом рака молочной железы I, II, III стадии онкологического процесса, без признаков метастазирования, выбранных случайным образом. Данной группе проводилось комбинированное лечение (хирургическое вмешательство + химиотерапия). Распределение животных данной группы по стадиям болезни, по возрастному и породному показателям представлены в Таблицах 2.5 и 2.6.

Таблица 2.5 – Распределение по стадиям болезни раком молочной железы у кошек контрольной группы №2

Стадия	Количество животных (всего 10 особей)
I	2 (20 %)
II	2 (20 %)
III	6 (60 %)

Таблица 2.6 – Распределение по возрастному и породному показателям кошек контрольной группы № 2, которым было проведено комбинированное лечение

Количество животных	Порода	Возраст
<b>Кошки, 10 особей</b>	Метис - 5 (50 %)	До 8 лет включительно – 4 кошки (40 %)
	Персидская - 1 (10 %)	
	Сиамская - 1 (10%)	От 9 до 13 лет – 3 кошки (30 %)
	Британская - 2 (20 %)	От 14 лет и старше – 3 кошки (10 %)
	Сибирская -1 (10 %)	

Также мы провели анализ результатов гистологического исследования у кошек контрольной группы № 2. Его результаты представлены в Таблице 2.7.

Таблица 2.7 – Характеристика по гистологическому строению в контрольной группе №2

Гистологический тип	Количество кошек (всего 10 особей)
Папиллярная аденокарцинома	3 (30 %)
Солидно-тубулярная аденокарцинома	2 (20 %)
Тубулярная аденокарцинома	4 (40 %)
Тубулярно-папиллярная	1 (10 %)

В экспериментальной группе было 25 кошек разных пород в возрасте от 8 до 16 лет с уточненным диагнозом рака молочной железы I, II, III стадии онкологического процесса без признаков метастазирования. В эту группу вошли кошки, которым по результатам диагностических исследований было противопоказано хирургическое вмешательство, введение их в стадию наркоза или же владельцы данных животных отказались от лечения стандартными методами. Этим животным проводился курс фотодинамической терапии с применением фотосенсибилизатора «Фотодитазин».

Экспериментальную группу мы также распределили по стадиям болезни, по возрастному и породному показателям, которые представлены в Таблицах 2.8 и 2.9.

Таблица 2.8 – Распределение по стадиям болезни раком молочной железы у кошек экспериментальной группы

Стадия	Количество животных (всего 25 особей)
I	3 (12 %)
II	13 (52 %)
III	9 (36 %)

Таблица 2.9 – Распределение по возрастному и породному показателям кошек контрольной группы, которым была проведена фотодинамическая терапия

Количество животных	Порода	Возраст
<b>Кошки, 25 особей</b>	Метис – 17 кошек (68 %)	До 8 лет включительно – 2 кошки (8 %)
	Шотландская вислоухая – 2 кошки (8 %)	
	Сибирская – 3 кошек (12 %)	От 9 до 13 лет – 14 кошек (56 %)
	Британская порода – 2 (8 %)	
	Русская голубая порода – 1 (4 %)	
		От 14 лет и старше – 9 кошек (36 %)

Также мы провели анализ результатов гистологического исследования у кошек экспериментальной группы животных. Его результаты представлены в Таблице 2.10.

Таблица 2.10 – Характеристика по гистологическому строению в экспериментальной группе

Гистологический тип	Количество кошек (всего 25 особей)
Папиллярная аденокарцинома	9 (36 %)
Солидно-тубулярная аденокарцинома	3 (12 %)
Тубулярная аденокарцинома	10 (40 %)
Тубулярно-папиллярная аденокарцинома	3 (12 %)

## 2.2 Методы диагностики

### 2.2.1 Методика клинического осмотра

Во время первичного приема для каждого животного была заведена история болезни (ИБ). В «анамнезе жизни» отражали вопросы, касающиеся приобретения животного, условий кормления и содержания, лечебно-профилактических мероприятий, репродукции (регулярность половых циклов, применение гормональных препаратов, наличие псевдолактаций, количество беременностей, проведение овариоэктомии или овариогистерэктомии), наличие акушерско-гинекологических патологий, наличие опухолей молочной железы или других новообразований у родительских особей или однопометников и т.д. [76; 93; 108].

В «анамнезе болезни» отражались следующие вопросы: когда было замечено заболевание и как проявилось, скорость развития процесса, проводились ли диагностические исследования и лечебная помощь в области молочных желез. Внимательно учитывались слова владельцев животных, а также описание начальных клинических признаков, определяли, как давно протекает заболевание, локализацию опухоли, подвижность, инкапсуляцию.

При проведении визуального осмотра у кошек обращали внимание на величину молочных желез, симметричность или асимметричность каждой доли в паре. Также обращали внимание на состояние сосков (появление деформации, изменение цвета, втяжение соска, утолщение, наличие выделений) и на наличие изменений кожных покровов [7; 108].

После осмотра нами проводилась пальпация с целью выявления очагов уплотнения, изменения местной температуры, определения болезненности. Отмечали состояние железистых долек и определяли характер опухоли или другого образования в железе. При выявлении опухолевидных образований мы проводили их измерение с помощью линейки в двух взаимно перпендикулярных направлениях (Рисунок 2.1). Оценивали состояние регионарных лимфатических узлов: увеличение, изменение локализации, форма, плотность и болезненность.



Рисунок 2.1 – Измерение опухолевого образования с помощью линейки

Определяли положение тела, упитанность, состояние кожи, шерстного покрова и видимых слизистых оболочек. Исследовали доступные для пальпации лимфатические узлы. По бедренной артерии определяли характер и частоту пульса. Визуально определяли тип дыхания, ритмичность, глубину, частоту дыхательных движений. Проводили аускультацию поля легких, при необходимости пальпацию и перкуссию грудной клетки. Дополнительно, по общепринятой методике проводили исследования органов сердечно-сосудистой, пищеварительной и мочевыделительной систем, а также репродуктивных органов [73; 108].

Для оценки состояния пациентов всем животным проводили гематологический и биохимический анализы крови, а для определения стадии онкологического процесса и исключения метастазирования больным проводили рентгенологическое исследование лёгких и УЗИ органов брюшной полости.

По результатам проведённых исследований у животных мы устанавливали стадию заболевания по классификации TNM [33; 124]:

1. Индекс T – размер первичной опухоли:

- T<sub>1</sub> – размер опухоли до 1 см;
- T<sub>2</sub> – размер опухоли 1–3 см;
- T<sub>3</sub> – размер опухоли более 3 см;
- T<sub>4</sub> – воспалительная карцинома.

2. Индекс N – метастатическое поражение региональных лимфатических узлов:

- N<sub>0</sub> – отсутствие признаков метастатического поражения лимфатических узлов;
- N<sub>1</sub> – наличие признаков метастатического поражения лимфатических узлов.

3. Индекс M – наличие отдаленного метастазирования:

- M<sub>0</sub> – отсутствие признаков отдаленного метастазирования;
- M<sub>1</sub> – наличие признаков отдаленного метастазирования.

Стадии рака молочной железы у кошек:

- Стадия I –  $T_1N_0M_0$ ;
- Стадия IIa –  $T_{0-1}N_1M_0$ ;
- Стадия IIb –  $T_2N_0M_0$ ;
- Стадия IIc –  $T_2N_1M_0$ ;
- Стадия IIIa –  $T_3N_0M_0$ ;
- Стадия IIIb –  $T_3N_1M_0$ ;
- Стадия IIIc –  $T_{1-3}N_2M_0$ ;
- Стадия IVa –  $T_{1-3}N_{\text{любое}}M_1$ ;
- Стадия IVb –  $T_4N_{\text{любое}}M_{\text{любое}}$ ;

### 2.2.2 Методика забора крови

Данный метод позволяет оценить общее состояние животного, а также функционирование отдельных органов и систем организма. Наиболее распространенными являются общий анализ крови (ОАК) и биохимический анализ крови (БХА) [73; 93].

У кошек забор крови выполнялся из внутренней бедренной вены или из передней подкожной вены предплечья.

Этапы и правила проведения забора крови для общего анализ крови:

1. Материал для исследования – цельная кровь.
2. Забор крови у животного проводился натощак (голодная диета 8–10 часов).
3. Расходный материал, который использовали для взятия крови: игла 21G, вакуумная пробирка с антикоагулянтом K2EDTA или K3EDTA.

4. На лапу накладывался жгут для взятия крови. Если вена плохо визуализировалась, то область прокола выбривалась электрической машинкой. Далее кожу обрабатывали обеззараживающим раствором (70 % этиловый спирт).

5. После прокола вены необходимое количество крови собирали в соответствующие пробирки таким образом, чтобы она аккуратно стекала по стенке пробирки. Затем место прокола обрабатывали обеззараживающим раствором и на рану накладывали эластичный биндаж.

6. Полученную кровь аккуратно перемешивали 5–7 раз и отправляли на исследование.

Этапы и правила проведения забора крови для биохимического анализа крови [93]:

1. Материал для исследования – сыворотка крови.
2. Забор крови проводился натощак (голодная диета 8–10 часов)
3. Расходный материал, который использовали для взятия крови: игла 21G, вакуумная пробирка без наполнителя.

4. Как и для проведения отбора крови для ОАК мы накладывался на лапку животного жгут для взятия крови, если вена плохо визуализировалась, то область прокола выбривалась электрической машинкой. Далее кожу обрабатывали обеззараживающим раствором (70 % этиловый спирт). После прокола вены необходимое количество крови собирали в соответствующие пробирки, таким образом, чтобы она аккуратно стекала по стенке пробирки. Затем место прокола обрабатывали обеззараживающим раствором и на рану накладывали эластичный биндаж.

5. Полученная кровь не перемешивали и отправляли на исследование.

Исследование полученного материала проводилось в ветеринарной лабораторной службе «ВЕТТЕСТ» или в «Ветеринарном центре патоморфологии и лабораторной диагностики доктора Н.В. Митрохиной».

### **2.2.3 Методика катетеризации периферических вен**

Периферический внутривенный катетер является основным инструментом, позволяющим обеспечить доступ в кровяное русло. Применение внутривенного катетера позволяет [72, 75; 84; 92; 122]:

1. Точно и быстро ввести лекарственные препараты в эффективной контракции;
2. Проводить парентеральное питание;
3. Проводить переливание крови.

При выборе катетера необходимо учитывать:

1. Диаметр вены (диаметр катетера должен быть меньше диаметра вены);
2. Необходимую скорость введения раствора (чем больше размер катетера, тем выше скорость введения раствора);
3. Время нахождения катетера в вене (не более пяти дней).

Этапы и правила проведения катетеризации периферических вен:

1. Место катетеризации выбривали электрической машинкой. На лапу животного накладывали жгут;

2. Проводили пальпацию вены и подбирали катетер оптимального размера;

3. Катетер ставили на переднюю подкожную вену предплечья (Рисунок 2.2).

Место катетеризации обрабатывали обеззараживающим раствором (70 % этиловый спирт);

4. Прижимали вену пальцем ниже предполагаемого места катетеризации;

5. Выбранный катетер вводили под углом к коже  $15^\circ$ , наблюдая за индикаторной камерой. При появлении в ней крови уменьшали угол наклона иглы-стилета и на несколько миллиметров вводили иглу в вену. Затем вынимали иглу-стилет из катетера и закрывали катетер заглушкой;

6. Снимали жгут и фиксировали катетер лейкопластырем.



Рисунок 2.2 – Катетеризация передней подкожной вены предплечья у кошки

### **2.2.4 Методика проведения рентгенографии**

Метод рентгенографии применялся для исключения метастатического поражения легких у больных животных. В процессе проведения исследования мы обращали внимание на прозрачность полей легких и состояние легочного рисунка, положение и конфигурацию сердца. Рентгенографию грудной клетки проводили на портативном аппарате EcoRay Orange-1040HF при фокусном расстоянии 100 см в трех стандартных проекциях: правой и левой латеральной, вентро-дорсальной.

Правая и левая латеральные проекции проводились при положении животного лежа на правом и левом боку соответственно, грудина и позвоночный столб должны лежать параллельно столу, а грудные конечности вытягивали вперед так, чтобы они не загромождали грудную полость [123].

Вентро-дорсальную проекцию проводили в положении животного лежа на спине с максимально вытянутыми конечностями, чтобы тени от них не накладывались на органы грудной клетки и не искажали полученное изображение [123].

### **2.2.5 Методика ультразвуковой диагностики**

Этапы проведения ультразвуковой диагностики [2; 66; 83; 117]:

1. Ультразвуковую диагностику животным проводили натощак, поэтому владельцы выдерживали кошек на голодной диете не менее 12 часов с доступом к питьевой воде.

2. Перед проведением УЗИ животное укладывали на специальный стол, на спину или на бок. Шерсть выбривали электрической машинкой и наносили проводящий гель «VetЗабота», далее трансдуктором водили по исследуемой области, внимательно изучая внутренние органы.

3. Оценивали состояние долей печени, желчного пузыря, почек, селезенки, мочевого пузыря, желудка, поджелудочной железы и кишечника.

4. Наибольшее внимание уделялось исследованию печени и почек, так как в эти органы наиболее часто метастазируют опухоли молочной железы.

5. После исследования убирали с кожи проводящий гель бумажным полотенцем.

6. По полученным результатам исследования делали заключение.

Ультразвуковое исследование проводили ультразвуковым медицинским диагностическим аппаратом «Цифровая ультразвуковая диагностическая система – Mindray DC-3», при помощи трансдукторов:

1. «Конвексный ультразвуковой датчик Mindray 3C5A» с частотой диапазона 2,5–5,0 МГц;
2. «Линейный датчик Mindray 7L5» с частотой диапазона 3,0–14,0 МГц;
3. «Секторный фазированный датчик Mindray 2P2» с частотой диапазона 2,0–4,4 МГц;
4. «Микроконвексный датчик Mindray 35C20EA» с частотой диапазона 2.0–6.0 МГц.

### **2.2.6 Методика биопсии**

Биопсия – это диагностическая процедура, при помощи которой можно взять образец ткани любого органа. После забора биологического материала его передают на гистологическое и цитологическое обследование [32; 175; 190; 191].

В своей работе мы применяли:

- Тонкоигольный аспирационный метод биопсии (ТАБ),
- Биопсию с помощью инструмента Tru Core,
- Punch-биопсию,
- Инцизионную биопсию для гистологического исследования.

Суть метода ТАБ состоит в получении клеточного материала путем прокола новообразования тонкой иглой и аспирации клеток в просвет иглы. Забор материала производили при помощи одноразового шприца объемом 10 мл, под пальпаторным или ультразвуковым контролем. Полученный исследуемый материал выдавливали из иглы на предметное стекло для дальнейшей окраски и микроскопии [20] .

Методика проведения тонкоигольной аспирационной биопсии [32; 64; 191].

1. Животное фиксировали, таким образом, чтобы открыть доступ к патологически измененному месту для проведения биопсии;
2. В области пункции шерсть сбривали и дважды обрабатывали место прокола 70 % раствором спирта;
3. Данную процедуру мы проводили с помощью тонкой иглы, надетой на одноразовый шприц;
4. С помощью ультразвукового исследования (без применения геля) или под пальпаторным контролем делали пункцию через кожу, с помощью движения поршня шприца набирали материал в иглу. Для получения точного результата проколы делали в 2–3 различных участках новообразования;
5. Содержимое переносили на предметное стекло, аккуратно равномерно распределяли клетки по стеклу;
6. Около 5 минут предметные стекла сполученным содержимым высушивали на воздухе и затем фиксировали препараты в метиловом спирте в течение 10 минут;
7. Исследуемый материал вновь высушивали и потом окрашивали по методу Папенгейма.

Методика окрашивания [6]:

1. На нефиксированный мазок наносили 15–20 капель краски Май-Грюнвальда и выдерживали в течение 3 минут;
2. Не сливая краски с мазка, добавляли такое же количество дистиллированной воды и выдерживали в течение 3 минут;
3. Далее краску сливали с мазка, не промывая мазок, наливали на него краску Романовского-Гимза. Время окрашивания составляло 15–25 минут;
4. Дистиллированной водой промывали мазок и высушивали его между поверхностями фильтровальной бумаги.
5. Просматривали полученные мазки под микроскопом «Микромед Р–1» под увеличением в  $\times 100$ ,  $\times 400$ ,  $\times 1000$  раз и изучали особенности строения клеток, клеточного состава и наличие признаков злокачественности.

Если в процессе получения материала [32]:

1. Было получено недостаточное количество клеток для постановки диагноза;

2. В материале было слишком много крови;
3. Было неправильно выбрано место прокола;
4. Были нарушены правила забора, окрашивания и хранения биологического материала –

то в этих случаях биопсия считалась неинформативной и было рекомендовано проводить ее повторно.

Биопсия с помощью инструмента Tru Core («биопсийный пистолет»). Данную процедуру у кошек мы проводили под общей анестезией в комплексе с ультразвуковой диагностикой. При этом использовались специальные иглы (диаметром 1,2–2,0 мм), на которых нанесена сантиметровая разметка, что позволяло контролировать глубину введения иглы и ее местоположение. Полученный материал в виде кусочков ткани из патологического очага подвергался гистологическому исследованию [32; 190].

Инцизионная биопсия проводилась нами во время хирургических операций. В качестве исследуемого материала мы брали небольшую часть опухолевой ткани с периферии очага размером примерно 1,0 x 1,0 см. При этом обязательно вместе с опухолевой тканью проводилось иссечение здоровой ткани. Полученный материал подвергался гистологическому исследованию.

Punch-биопсия – метод взятия патологического материала с помощью специального трубчатого скальпеля – панча, диаметром от 2 до 8 мм, на конце которого располагается металлический цилиндр с режущей кромкой. При погружении трубчатого скальпеля в исследуемый участок кожи мы получали биоптат, в форме столбика тканей, который включал в себя поверхностные и глубокие слои кожи вместе с подкожной жировой клетчаткой. Полученный материал подвергался гистологическому исследованию [32; 190].

### **2.2.7 Метод цитологического исследования**

Цитологическое исследование новообразований позволяет дифференцировать доброкачественные процессы от злокачественных. Данную методику мы применяли в качестве вспомогательной для уточнения

предварительного диагноза с дальнейшим уточнением при помощи гистологического исследования [5; 114; 162;164].

Окрашивание мазков проводили по методу Папенгейма с применением красителей по Май–Грюнвальду и Романовскому–Гимза.

Методика окрашивания [6]:

1. На нефиксированный мазок наносили 15–20 капель краски Май-Грюнвальда и выдерживали в течение 3 минут;
2. Не сливая краски с мазка, добавляли такое же количество дистиллированной воды и выдерживали в течение 3 минут;
3. Далее краску сливали с мазка, не промывая мазок, наливали на него краску Романовского-Гимза. Время окрашивания составляло 15–25 минут;
4. Дистиллированной водой промывали мазок и высушивали его между поверхностями фильтровальной бумаги.
5. Просматривали полученные мазки под микроскопом «Микромед Р–1» под увеличением в  $\times 100$ ,  $\times 400$ ,  $\times 1000$  раз и изучали особенности строения клеток, клеточного состава и наличие признаков злокачественности. Ядра клеток окрашиваются в красный или фиолетовый цвет, эритроциты в розовый цвет, цитоплазма лимфоидных клеток окрашивается в синий.

Также для окрашивания использовали набор красителей LT 005/E «Дифф–Квик» (фиксирующий раствор, краситель I, краситель II, буферная смесь).

Для приготовления буферного раствора с рН 6,8–7,2 буферную смесь разводили в 3 л дистиллированной воды.

1. Фиксирующий раствор и красители разливали в отдельные емкости.
2. Предметное стекло с мазком опускали в фиксирующий раствора на 15 секунд и потом удаляли избыток фиксатора, поставив стекло вертикально на фильтровальную бумагу.
3. Затем предметное стекло опускали в краситель I (красный) на 10 секунд и удаляли избыток красителя со стекла фильтровальной бумагой.
4. Предметное стекло опускали в краситель II (синий) на 10 секунд и также удалили избыток красителя фильтровальной бумагой.

5. Приготавливали буферный раствор с рН 6,8–7,2 путем разведения буферной смеси разводили в 3 литрах дистиллированной воды.

6. Промывали стекла с препаратом в забуференной воде, высушивали и просматривали полученные препараты под микроскопом [36].

### **2.2.8 Метод гистологического исследования**

Гистологические исследования являются заключительным этапом диагностики и позволяют поставить окончательный диагноз злокачественного новообразования. Процессы фиксации, проводки, осветления и заливки гистологического материала в парафин мы проводили в аппарате с использованием процессора карусельного типа для гистологической обработки тканей серии «АГТ–11 ФМП» [19; 59; 61; 71; 74; 162].

1. Из полученного патологического материала мы вырезали кусочки толщиной примерно 0,5 мм и помещали их в гистологические кассеты.

2. Кассеты перемещали в гистопроцессор и проводили процесс фиксации гистологического материала в 10 % забуференном нейтральном формалине в течение 2 часов.

3. Процесс проводки проводился в пять последовательных этапов с применением дегидратанта «Блик» (на основе изопропанола). Каждый этап длился в течение 1 часа.

4. Для завершения процесса обезвоживания и начала пропитывания тканей минеральным маслом использовали промежуточные смеси «Блик I» и «Блик II», которые представляют собой раствор высокоочищенного изопропанола и вазелинового масла. Гистологический материал погружался в каждую смесь на 1,5 часа.

5. Для просветления исследуемого гистологического материала было использовано минеральное масло «Блик». Данный процесс проводился в течение 1,5 часов.

6. Процесс заливки материала в парафин проходил в 3 этапа:

- I этап – заливка в парафин I в течение 1 часа при  $t^{\circ} = 60^{\circ}\text{C}$ ,

- II этап – заливка в парафин II в течение 1,5 часов при  $t^{\circ}= 60^{\circ}\text{C}$ ,
- III этап – заливка в парафин III в течение 1,5 часов при  $t^{\circ}= 60^{\circ}\text{C}$ .

Для получения тонких срезов толщиной 4–5 мкм из полученных парафиновых блоков мы использовали «Санний микротом МС–2» с ножом 180X40, МРТУ 42–561–64.

Окрашивание мазков проводили по методу Ван–Гизона с применением красителей гематоксилин Вейгерта и пикрофуксиновая смесь Ван–Гизона [19; 59; 71].

Методика окрашивания [71]:

1. Изначально мы проводили удаление парафина с помощью ксилола. Затем исследуемые срезы помещали в спирты нисходящей концентрации:

- 96 % этанол на 3 минуты,
- 90 % этанол на 3 минуты,
- 80 % этанол на 3 минуты.

2. Гистологические срезы переносили в железный гематоксилин Вейгерта на 1–3 минуты;

3. Срезы ополаскивали дистиллированной водой и переносили в проточную воду на 10 минут;

4. Помещали срезы в пикрофуксиновую смесь Ван-Гизона на 1–3 минуты;

5. Промывали в дистиллированной воде в течение 1–2 минут;

6. Обезвоживали срезы в 96 % спирте (в течение 1 минуты), после этого просветляли в ксилоле (в течение 1 минуты) и заключали в канадский бальзам (в течение 1 минуты);

7. Подготовленные препараты подвергались микроскопическому исследованию также, как и при цитологическом исследовании. Микроскопия в основном проводилась на увеличении микроскопа «Микромед Р–1» x400 и x1000. При данном виде окрашивания ядра становятся темно-бурыми или черными, эластические и мышечные волокна окрашиваются в желтый цвет, а коллагеновые волокна в ярко- красный.

### 2.2.9 Электронная микроскопия

Принцип действия просвечивающего электронного микроскопа основан на создании изображения исследуемого ультратонкого образца, пропуская через него пучок электронов, который создается с помощью термоэлектронной и автоэмиссионной электронной пушки. При этом одна часть электронов рассеивается на образце, а другая часть проходит через исследуемый материал и затем увеличивается магнитными линзами, которые исполняют роль объектива. Благодаря этому изображение фиксируется на фотоплёнке или регистрируется на экране.

В термоэлектронной пушке электроны вырываются с поверхности катода (например, заострённого кристалла гексаборида лантана или вольфрамовой нити накала) при нагревании, причём, чем выше температура, тем большее число вырвавшихся электронов. В автоэмиссионной пушке электроны также испускаются с поверхности катода (вольфрамовой нити), но в этом случае под действием внешнего электрического поля [1; 109; 134; 201].

Электронно-микроскопическое исследование мы проводили на просвечивающемся электронном микроскопе JEOL JEM–1011 с цифровой камерой ORIUS SC1000W. Данную методику использовали для уточнения некоторых диагнозов при диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей. Метод основан на выявлении в исследуемом образце ткани под увеличением в диапазоне от  $\times 50$  до  $\times 1\,000\,000$  ультраструктурных компонентов клетки, которые специфичны для того или иного вида клеток, что помогает отличать один вид опухоли от другого.

Материал для исследования готовили по следующему принципу [71]:

1. Отбирали материал для исследования объемом 2–3 мм<sup>3</sup>;
2. Фиксацию материала проводили в два этапа: префиксация и постфиксация. Для префиксации использовали раствор 2,5–3 % раствора глутарового альдегида на какодилатном буфере. Продолжительность префиксация составляла 2–4 часа. Для постфиксации применяли 2 % раствор глутарового альдегида на какодилатном буфере в течение 1–2 часов;

3. Промывку проводили 5–7 раз с помощью 30° холодного спирта до тех пор, пока не прекращалось окисляющее действие фиксатора. В каждой порции спирта материал выдерживали в течение 30 минут;
4. Обезвоживание проводилось с помощью этилового спирта возрастающей крепости: 30°, 50°, 70°, 96°, 100° по 30 минут каждый;
5. Заливку исследуемого материала проводили в специальной смеси эпоксидных смол (аралдит, эпон и др.). Полимеризацию смол в капсулах осуществляли в термостате при температуре 60°C до затвердения, в течение 1–2 суток;
6. Окрашивание мы производили солями тяжелых металлов – цитратом свинца и уранилацетатом;
7. На ультрамикротоме с помощью стеклянных ножей мы получили ультратонкие срезы, далее монтировали их на палладиевые или медные сеточки, на поверхность которых предварительно наносили пленку из формвара;
8. Просматривали полученный материал через просвечивающийся электронный микроскоп и проводили фотографирование при увеличении x3000, x5000, x10000 и x20000.

## **2.3. Методы лечения**

### **2.3.1 Методика проведения фотодинамической терапии рака молочной железы у кошек**

Фотодинамическая терапия (ФДТ) и флуоресцентная диагностика (ФД) основываются на введении в организм фотосенсибилизаторов (ФС), которые избирательно накапливаются в ткани опухоли. Под световым воздействием происходит либо излучение кванта света, в результате чего можно регистрировать флуоресценцию ткани опухоли, либо продуцируется химическая реакция, вследствие которой выделяется синглетный кислород (O<sub>2</sub>)\* и свободные кислородные радикалы, которые оказывают токсичное действие на опухолевые клетки [3; 22; 55; 85; 86; 115; 133; 142; 144].

В нашем исследовании мы применяли фотосенсибилизатор хлоринового ряда второго поколения «Фотодитазин» ООО «ВЕТА-ГРАНД» (Россия) (*Fotoditazin*). Он представляет собой прозрачную жидкость темно-зеленого цвета с желтоватым оттенком. Основным действующим веществом является диметилглюкаминовая соль хлорина Еб. После внутривенного введения максимальная концентрация препарата в опухоли достигается через 1,5–2,5 часа с момента введения, а через 4–5 часов концентрация «Фотодитазина» в опухоли постепенно уменьшается. Фотосенсибилизатор быстро выводится из организма (в течение 24–28 часов) через кожу и слизистые оболочки [10; 12; 13; 40; 115; 129; 167].

Для данного фотосенсибилизатора характерно несколько полос поглощения с максимумами на длинах волн 402 нм и 662 нм, что демонстрирует Рисунок 2.3.

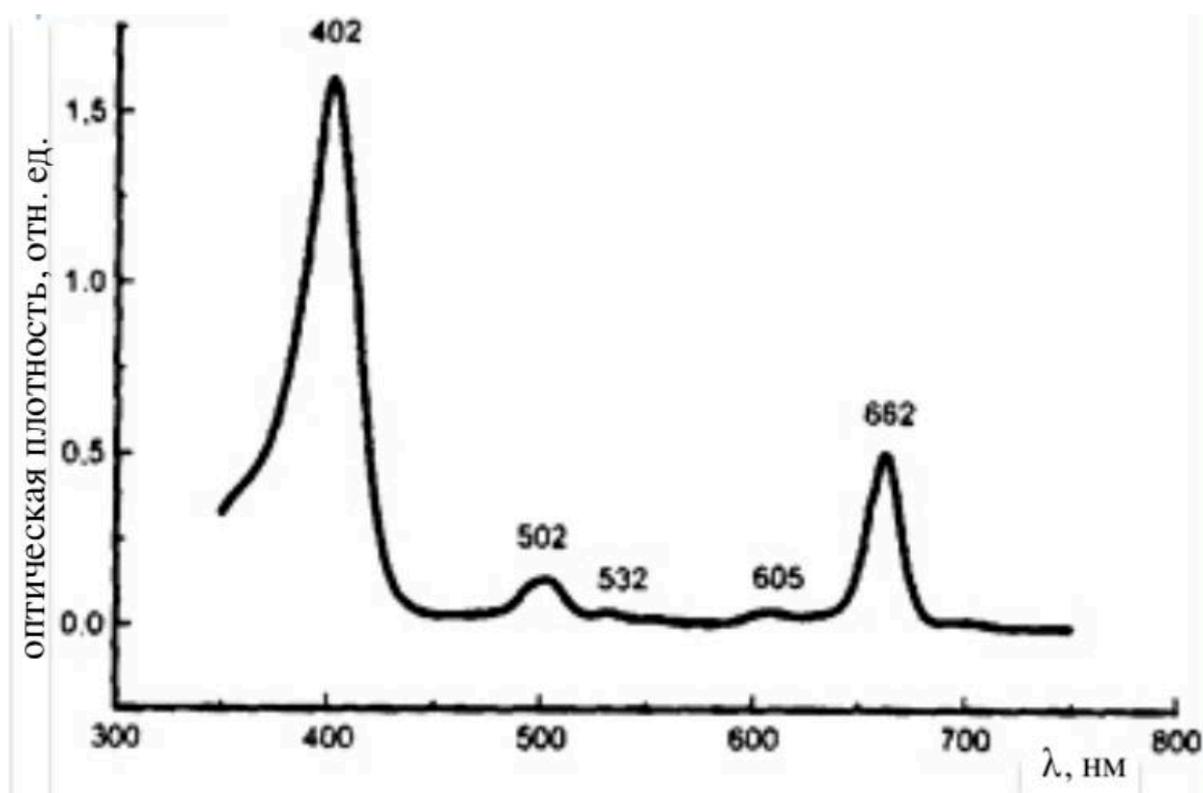


Рисунок 2.3 – Спектр поглощения фотосенсибилизатора «Фотодитазин»

Фотосенсибилизатор «Фотодитазин» в своем составе содержит не менее 98 % водорастворимой формы хлорина еб, N-метил-D-глюкамин в мольном

соотношении 1:2 и ПВП (поливинилпирролидон) с молекулярным весом от 9600 до 11500 в качестве стабилизатора. N-метил-D-глюкамин обеспечивает химическую стабильность препарата, также взаимодействует с растворенным кислородом в водных растворах, что способствует защите хлорина от разрушения и позволяет сохранить неизменным его химическую структуру в течение продолжительного времени [10; 12; 39; 40; 41; 129]. Химическая структура «Фотодитазин» представлена на Рисунке 2.4.

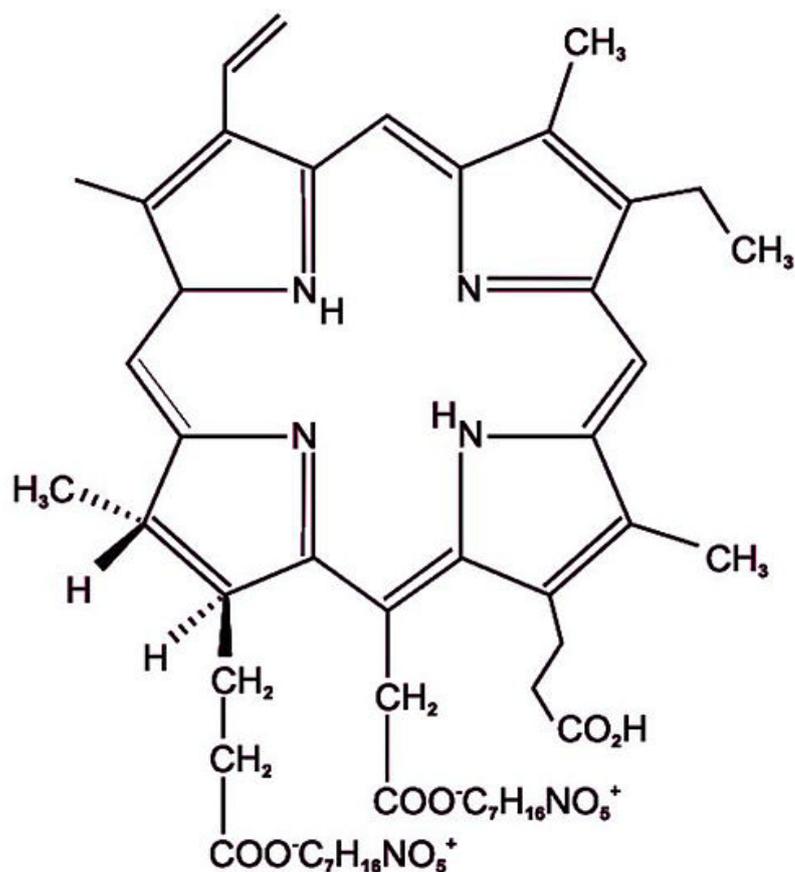


Рисунок 2.4 –Химическая формула «Фотодитазин»

«Фотодитазин» обладает флуоресценцией в полосе 660–680 нм и полосу поглощения в красной области спектра с длиной волны 662 нм с достаточно высоким квантовым выходом синглетного кислорода, а также других свободных радикальных частиц, что приводит к развитию структурно-функциональных и

биохимических изменений в опухолевых клетках и их гибели. «Фотодитазин» обладает способностью растворяться в воде, не образует агрегированных форм, что является характерным для производных гематопорфирина. Способность данного фотосенсибилизатора связываться с клеточными мембранами раковых тканей обуславливает его высокую фотодинамическую активность [41; 80].

Одной из важнейших особенностей «Фотодитазина» является практически полное отсутствие темновой цитотоксичности. Также фотосенсибилизатор очень быстро накапливается в тканях опухоли и быстро выводится из организма (в течение 24–28 ч), прежде всего из кожи и слизистых оболочек [12; 66; 67; 89; 148; 184; 199].

Для лечения опухолей молочной железы мы использовали фотодинамическую терапию, представляющую собой инновационную методику лечения злокачественных новообразований, которая включает применение фотосенсибилизирующих веществ и лазерного облучения пораженных раком тканей.

Процедура ФДТ проводилась следующим образом: вводился фотосенсибилизатор медленно внутривенно через инфузомат (Zoomed IP–21) или капельно за 3 часа до облучения в дозе 0,8–1 мг/кг массы тела животного. Требуемое количество фотосенсибилизатора перед применением разводили в растворе натрия хлорида 1:10. Далее животных помещали в затемненное помещение и через 3 часа, после накопления ФС в опухоли, проводили облучение зоны опухоли с захватом 1 см здоровых тканей вокруг опухоли когерентным лазерным излучением с длиной волны  $660 \pm 2$  нм в красной области спектра, мощностью 1–1,5 Вт и с плотностью энергии 300 Дж/см<sup>2</sup>.

После проведения сеанса ФДТ в течение 8–14 дней опухоль подвергалась некрозу и отторгалась. Клетки опухоли подвергались некротизированию, и постепенно происходило их замещение соединительной тканью. Также в процессе процедуры погибали мелкие кровеносные сосуды, которые снабжали раковые клетки кровью.

Для излучения световой энергии использовался диодный лазерный аппарат АЛХТ-ЭЛОМЕД (Рисунок 2.5).



Рисунок 2.5 – Источник лазерного облучения аппарата АЛХТ-ЭЛОМЕД для ФДТ

Данная установка включает в себя лазерный аппарат, педаль и световод с линзой для наружного облучения. Лазерная установка аппарата создает свет с длиной волны  $662 \pm 2$  нм, а оптическая мощность составляет от 0,1 до 2 Вт.

Световая доза подводилась к поверхности патологически измененного очага перпендикулярно с помощью кварцевых моноволоконных световодов (Рисунок 2.6) с линзой для наружного облучения. Данные световоды выпускают круговое световое излучение и действуют на ткани локально. Нами применялось два световода с диаметром светового пятна на поверхности линзы – 5 и 10 мм [58; 82; 92; 143; 147; 150-155; 161; 178; 189].



Рисунок 2.6 – Световод для ФДТ

### 2.3.2 Методика проведения флуоресцентной диагностики

Флуоресцентная диагностика проводится после введения фотосенсибилизатора и перед началом проведения фотодинамической терапии. ФД помогает прогнозировать и оценивать степень накопления фотоактивных веществ в новообразовании [9; 60; 152; 181]. С помощью флуоресцентно-диагностического обследования можно [14; 31; 39; 128; 150]:

1. получить информацию о течении злокачественного процесса и произвести уточнение границ распространенности опухолевых очагов;
2. выявить скрытые опухолевые очаги;
3. прогнозировать эффективность лечения и противоопухолевый эффект;
4. проводить мониторинг накопления препарата в злокачественных клетках;
5. корректировать дозировку препарата и лазерную нагрузку на ткань.

После внутривенного введения фотосенсибилизатора через инфузомат или капельно, препарат избирательно накапливается в клетках опухоли. Далее

проводился анализ и измерение спектральных свойств оптического сигнала, полученного от ткани. Пораженные участки обнаруживались путем точечных измерений флуоресценции с помощью установки АЛХТ–ЭЛОМЕД. Данная установка состоит из:

1. блока управления;
2. источника лазерного излучения, попадающего в полосу флуоресценции фотосенсибилизатора;
3. видеофлуоресцентной насадки с фотофильтрами.

Под действием направленного на патологическую область пациента лазерного излучения, зона накопления ФС светилась, что диагностировалось при помощи специальной видеокамеры. Изображение с видеокамеры выводилось на монитор. Также к установке мы подключили персональный ноутбук со специализированным программным обеспечением, что позволяло вести записи изображений в режиме онлайн.

### **2.3.3 Методика хирургического лечения рака молочной железы у кошек**

Все проведенные нами хирургические операции рака молочной железы проводились с соблюдением принципов абластики, антиблаستيки, зональности, футлярности [15; 75; 79; 113].

Принцип абластики – это комплекс мер, направленных на предупреждение диссеминации опухолевых клеток во время хирургической операции, то есть данный принцип направлен на удаление единым блоком опухолевого очага и региональных лимфатических узлов в пределах здоровых тканей (принцип футлярности). При этом необходимо избегать механического травмирования опухолевой ткани и обеспечить легирование кровеносных сосудов. Также необходимо производить частую смену операционных инструментов и перчаток, которые соприкасались с опухолью. При соблюдении правил абластики сокращается риск попадания опухолевых клеток в рану, их имплантация в здоровые ткани и распространение по кровеносному руслу [113; 124].

Принцип антибластики – комплекс мероприятий, которые должны быть направлены на уничтожение оставшихся опухолевых клеток в операционном поле. Для соблюдения принципа антибластики мы проводили промывание раны теплым раствором натрия хлорида.

Принцип зональности заключается в удалении ткани в зоне регионарного лимфооттока [79; 124].

Перед хирургическим вмешательством животных выдерживали на голодной диете в течение 12 часов. За 15 минут до введения анестезии животным проводилась премедикация. Для премедикации внутривенно вводили 1 % раствор димедрола (*Sol. Dimedroli*) 0,1 мл/кг веса животного и атропин сульфата (*Atroripi sulfatis*) 0,01–0,02 мг/кг.

Для анестезии использовали внутривенно золетил 100 мг порошка с 5 мл растворителя (*Zoletil*) в дозировке 3 мг/кг массы животного в комбинации с препаратом «Рометар» (*Rometar*) в дозировке 0,05 мг/кг массы тела животного.

В качестве хирургического вмешательства мы использовали следующие виды мэкстектомии: унилатеральная мастэктомия (УМЭ) и региональная мастэктомия.

В ходе операции [124]:

1. Сначала проводили удаление волосяного покрова и дезинфекцию операционного поля с помощью 1%-ого раствора йодопирона. После дезинфекции операционное поле изолировали от окружающих участков кожного покрова специальной простыней с прорезью в центре для оперируемой области (Рисунок 2.7).



Рисунок 2.7 – Удаления волосяного покрова  
и подготовка операционного поля

2. Далее делали окаймляющий разрез брюшистым скальпелем с рассечением эпидермиса и нижележащих слоев кожи и подкожной клетчатки. Разрез проводили со стороны средней линии живота от каудального края паховой области. Далее разрез шел вдоль гряды пакетов молочной железы до подмышечной области, и очерчивал пакеты молочной железы с латеральной стороны.

3. Сформировали лоскуты кожи, отделяя одну гряду молочных желез от другой.

4. Далее удаляли единым блоком ткань молочной железы, подкожную клетчатку, мышцы, а также и подкожную мышцу живота. Проводили легирование не рассасывающимся шовным материалом – капроном и отделение поверхностных

каудальных и краниальных надчревных артерий и вены. Коагулятором останавливали кровотечение из ветвей внутренней грудной артерии, латеральных кожных ветвей латеральной грудной артерии и дорсальных межреберных артерий.

5. Лимфатические узлы удаляли единым блоком с тканью молочной железы. Подмышечный и добавочный подмышечный лимфатические узлы выделяли в подмышечной области, осторожно отделяя их от сосудисто-нервного сплетения.

Если опухоль поразила грудные мышцы, то мы проводили их частичную резекцию, отсекали грудную мышцу от грудины и пересекали в поперечном направлении в пределах здоровых тканей.

6. После удаления молочной железы на рану накладывали сближающие швы (Рисунок 2.8) и далее ушивали кожным узловым швом с помощью полиамидной хирургической нити «Поликон» (Рисунок 2.9) и шов обрабатывали алюминиевым спреем. Дренажи не устанавливали. Если после операции формировалась серома, то проводили дренирование, так как место ее точной локализации предсказать сложно.



Рисунок 2.8 –Наложение сближающих швов



Рисунок 2.9 – Ушивание операционной раны

Региональная мастэктомия. Данную операцию мы проводили при локализации опухоли в первой или второй паре молочных желез. Был сделан окаймляющий разрез кожи и проведено удаление тканей молочной железы с первой по третью пару. Также было проведено удаление подкожной клетчатки, кожи, содержащей подмышечный лимфатический узел, расположенный в подмышечной области, и пахового лимфоузла. После удаления молочной железы рану ушивали кожным узловым швом с помощью полиамидной хирургической нити «Поликон» и шов обрабатывали алюминиевым спреем.

#### **2.3.4 Методика проведения химиотерапевтического лечения рака молочной железы у кошек**

После хирургического вмешательства животным проводили моно- или комбинированную ХТ следующими противоопухолевыми препаратами:

диксорibuцин (адриамицин) (Рисунок 2.10), таксотер (доцетаксел) (Таблица 2.11) [112; 128].



#### 2.10 – Проведение монокимиотерапии с препаратом диксорibuцин

Перед началом введения противоопухолевых препаратов каждому животному для предупреждения аллергии и рвоты за 10–15 минут до начала инфузии препаратами химиотерапии внутримышечно вводили премедикацию Дексаметазоном (*Dexamethasonum*) – 1 мг/кг и Серению (*Cerenia*) – 1 мг/кг подкожно. Далее ставили внутривенный катетер и вводили химиотерапевтический препарат внутривенно или капельно через инфузоматор Zoomed IP-21 с определенной скоростью.

Характеристика противоопухолевых препаратов:

Доксорибуцин (*Doxorubicinum*) (КОМПАНИЯ ДЕКО, Россия) – антибиотик антрациклинового ряда, который взаимодействует и расщепляет ДНК, вследствие чего происходит образование свободных радикалов, а также в результате взаимодействия препарата с липидами клеточных мембран происходит изменение их функций.

Таксотер (*Taxtore*) (Авентис Фарма (Дагенхэм), Великобритания) – противоопухолевое лекарственное средство растительного происхождения. Действие препарата основано на накоплении тубулина в микротрубочках, что препятствует их распаду, тем самым нарушая процесс деления опухолевых клеток.

Таблица 2.11 – Схемы химиотерапии

Схемы химиотерапии	Дозы и режим использования препаратов
<b>Монохимиотерапия</b>	
Доксорибуцин (адриамицин)	<p>Содержимое флакона 10 мг растворяли в 10 мл 0,9 % физиологического раствора.</p> <p>Препарат вводили внутривенно, капельно в виде 1-часовой инфузии, в дозе 30 мг/м<sup>2</sup>.</p> <p>Было назначено 4 сеанса ХТ, перерыв между курсами составлял 21 день.</p>
Схемы химиотерапии	Дозы и режим использования препаратов
<b>Комбинированная химиотерапия</b>	
АТ (доксорибуцин + таксотер)	<p>При комбинированной ХТ содержимое флакона с доксорибуцином – 10 мг растворяли в 10 мл 0,9 % физиологического раствора.</p> <p>Препарат вводили внутривенно, капельно в виде 1-часовой инфузии, в дозе 20 мг/м<sup>2</sup>.</p> <p>Через час после введения доксорибуцина вводили препарат Таксотер в дозе 20 мг/м<sup>2</sup>.</p> <p>Содержимое флакона – 20 мг растворяли в 13 % растворе этилового спирта, а затем в 20 мл 0,9 % физиологического раствора, вводили внутривенно, капельно в виде 1-часовой инфузии.</p> <p>Было назначено 4 сеанса ХТ, перерыв между курсами составлял 21 день.</p>

## **2.4 Методика оценки эффективности лечения рака молочной железы у кошек**

Для того чтобы дать оценку эффективности проведенного нами лечения, мы высчитывали разницу между суммами двух взаимно перпендикулярных диаметров опухоли до лечения и после лечения и проводили оценку результатов по критериям эффективности противоопухолевого лечения (ВОЗ, 1979) [48].

1. Полная регрессия (ПР) – полное исчезновение опухоли и отсутствие появления метастаз в течение срока не менее 4 недель;

2. Частичная регрессия (ЧР) – уменьшение опухоли  $\geq 50$  % или регрессия отдельных опухолей при отсутствии прогрессирования других очагов в течение не менее 4 недель;

3. Стабилизация заболевания (СТ) – регрессия опухоли менее чем на 50 % при отсутствии появления новых поражений или ее увеличение не более чем на 25 %;

4. Прогрессирование заболевания (ПРГ) – увеличение опухоли более чем на 25 % или появление новых поражений.

Также мы учитывали общий объективный ответ лечения, который рассчитывали, как сумму полной и частичной регрессий опухолей (ПР+ЧР).

## **2.5 Статистическая обработка данных**

Методы статистического анализа делятся на:

- 1) первичные методы;
- 2) вторичные методы.

С помощью первичных методов можно получить статистические данные, которые будут отражать результаты проводимых измерений в ходе исследовательской работы. К этим методам относятся: показатели среднего арифметического, моды, медианы и дисперсии.

Обработка первичных данных была проведена с помощью персонального ноутбука в программе Microsoft Excel 2016.

Среднеарифметическое значение представляет собой среднюю оценку изучаемого в эксперименте показателя. Она характеризует степень его развития в целом по выборке. Сравнивая среднее значение двух или нескольких выборок, мы можем делать выводы о том, у какой из них данный показатель выражен больше или меньше.

Показатель, встречающийся в выборке чаще всего, называется модой. Если упорядочить выборку, то значение, находящееся посередине ряда, является медианой.

Анализ первичных данных может показать является ли выборка нормально распределенной. Для этого нужно, чтобы перечисленные выше показатели приблизительно имели одно и то же значение.

Вторичные методы статистической обработки – это методы, которые основываются на первичных данных и выявляют заключающиеся в них статистические закономерности.

Статистическая обработка вторичных данных проводилась с помощью персонального ноутбука в программе STATISTICA 10.

Одним из самых универсальных критериев для оценки сходства или различия полученных данных является критерий Стьюдента. Перед началом расчета принимаются две гипотезы:

Нулевая гипотеза ( $H_0$ ), которая гласит о том, что два набора данных статистически не отличаются друг от друга, и противоположная альтернативная гипотеза ( $H_1$ ), согласно которой выборки статистически различны (Рисунок 2.11).

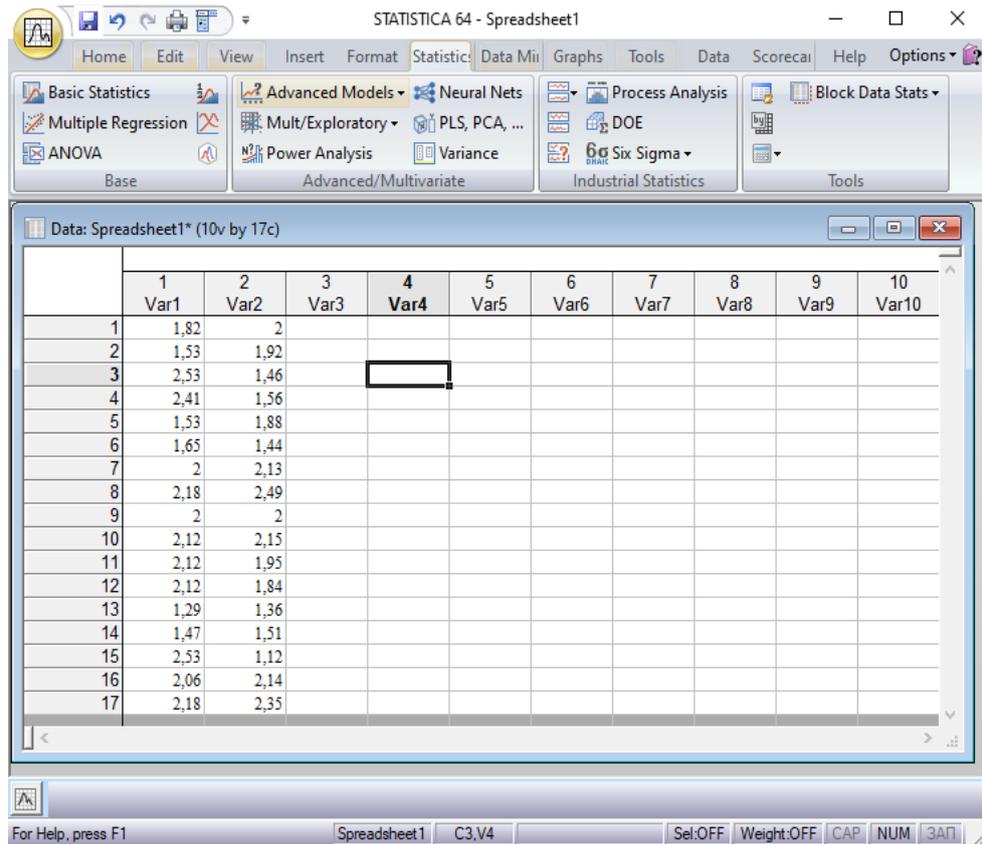


Рисунок 2.11– Окно программы STATISTICA 10, введены выборки, которые проверяем на нормальность

Т-критерий Стьюдента (t-тест). Критерий Стьюдента применяется в том случае, если выборки имеют нормальное распределение, поэтому сначала нужно проверить выборки на нормальность.

Чтобы проверить выборку на нормальность, необходимо было в программе STATISTICA 10 перейти в следующие разделы: Statistics → Basic Statistics → Descriptive Statistics. На экране ноутбука должно появиться окно, в котором мы выбрали первую выборку (Var1), чтобы проверить её на нормальность. Далее перешли на вкладку «Normality» и, поставив галочку с «тестом Колмогорова-Смирнова», построили гистограммы (Рисунок 2.12).

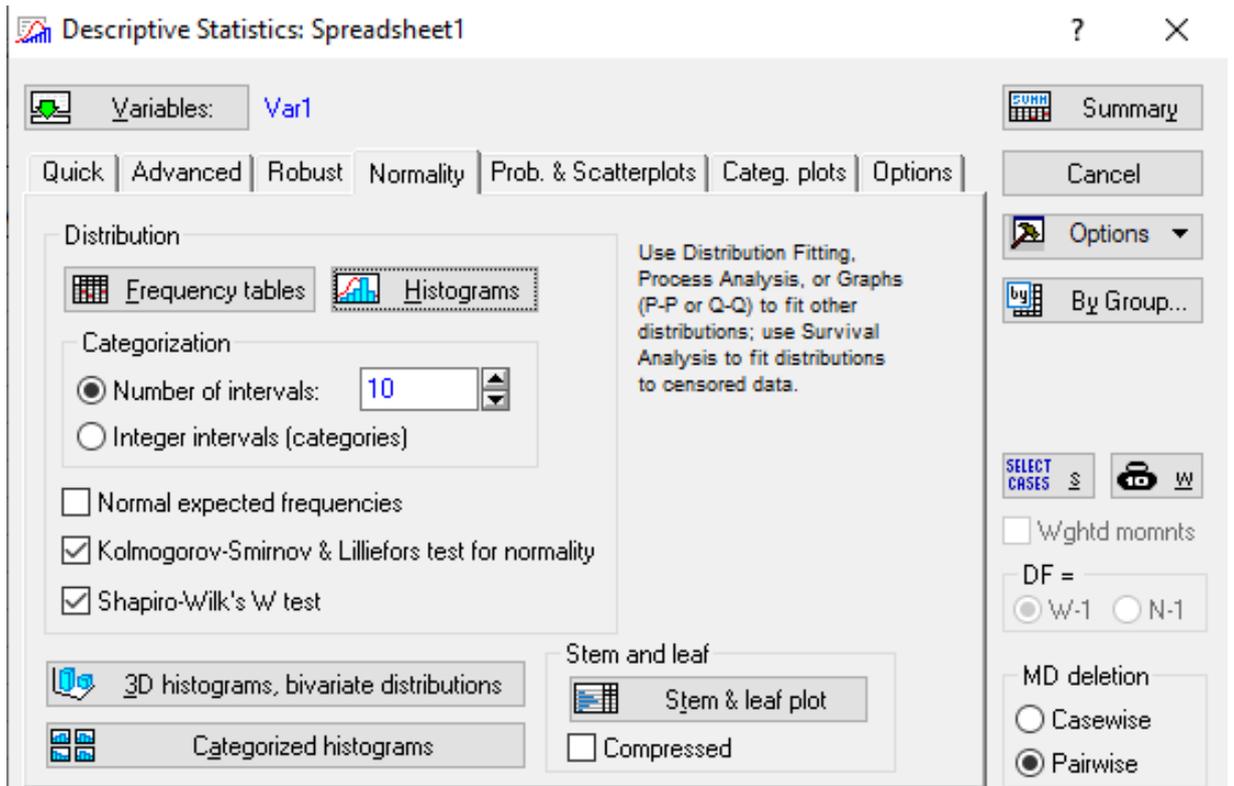


Рисунок 2.12 – Выбор параметров для проверки выборок на нормальность  
Полученные гистограммы и результаты теста Колмогорова-Смирнова отобразятся в отдельном окне, показанном на Рисунках 2.13 и 2.14.

Уровень значимости по тесту Колмагорова-Смирнова  $p > 0.2$  говорит о том, что гипотеза о нормальности не отклоняется. Частотная гистограмма (красная линия на графике) симметрична, что также подтверждает нормальность выборки.

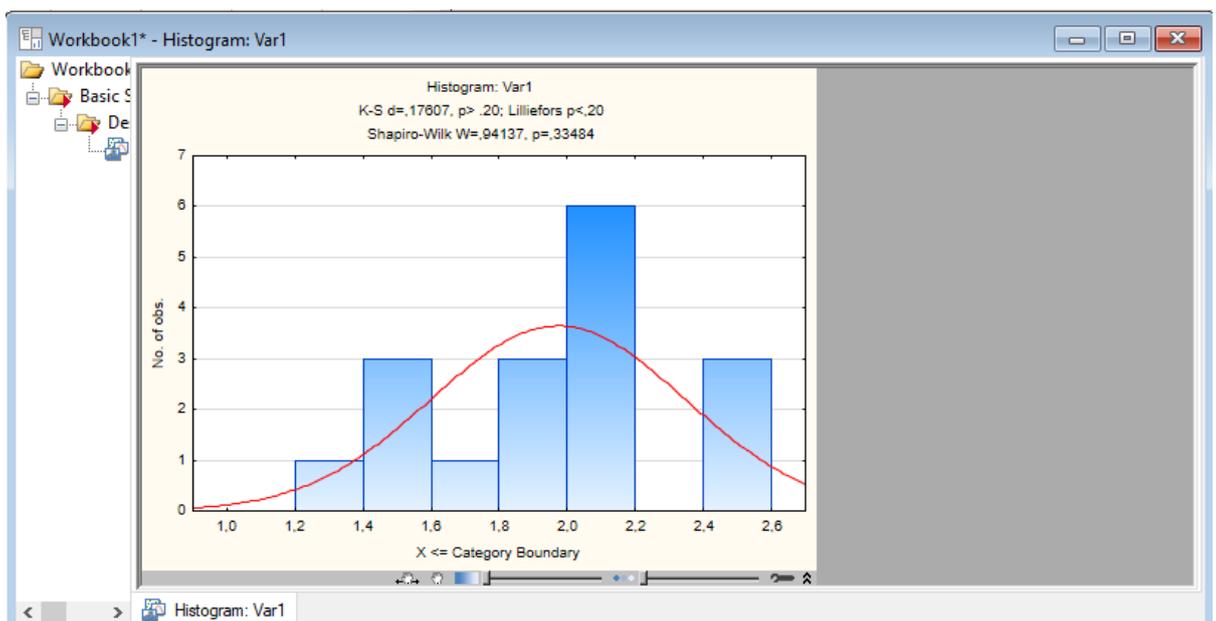


Рисунок 2.13 – Гистограммы для первой выборки

Таким же образом нужно проверить нормальность второй выборки. Если для неё гипотеза о нормальности не отклоняется, то можем переходить к проведению Т-теста Стьюдента для независимых выборок.

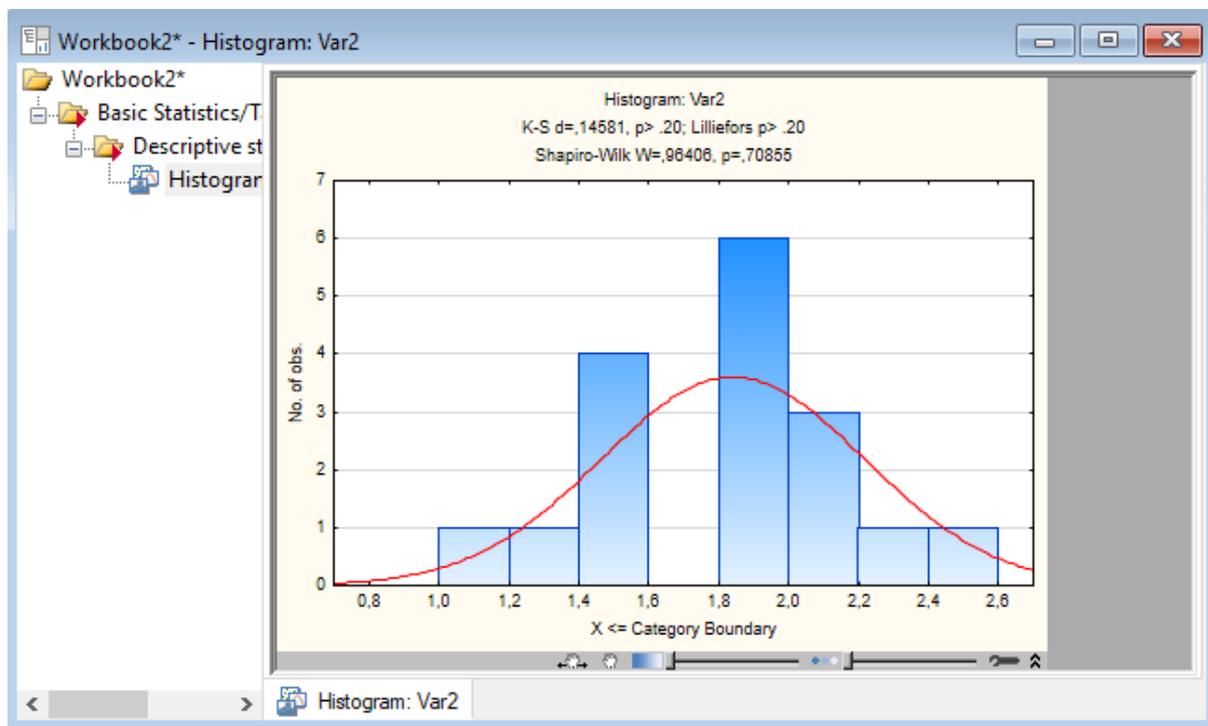


Рисунок 2.14 – Гистограммы для второй выборки

Для большинства исследований в ветеринарии считается достаточным уровень статистической значимости  $p=0.05$ , если при расчёте критерия Стьюдента получается  $p>0.05$ , то принимается гипотеза  $H_0$ , если  $p<0.05$ , то принимается альтернативная гипотеза  $H_1$ .

В случае если сравниваемые выборки не обладают нормальным распределением, то для оценки их сходства нужно применять критерий Фишера (F-критерий).

### 3. Результаты собственных исследований

#### 3.1 Анализ результатов диагностического исследования

За время нашего исследования с первичным обращением к нам поступило 1590 животных. Нами были проанализированы данные записей историй болезней и по результатам этих исследований мы получили следующие сведения:

1. С заболеваниями мочевыделительной системы к нам обратилось – 135 пациентов (9 %);
2. С заболеваниями органов дыхания – 83 пациента (5 %);
3. С заболеваниями сердечно-сосудистой системы – 245 пациентов (15 %);
4. С нарушениями обмена веществ и эндокринной системы – 42 пациента (3 %);
5. С заболеваниями печени – 25 пациентов (2 %);
6. С заболеваниями глаз и ушей – 46 пациентов (3 %);
7. С травматическими поражениями – 23 пациента (1 %);
8. С новообразованиями – 224 пациента (14 %);
9. С болезнями кожи и подкожной клетчатки – 87 пациентов (5 %);
10. С инфекционными и паразитарными заболеваниями – 232 пациента (15 %);
11. С вирусными заболеваниями – 124 пациента (8 %);
12. Другое (консультации, роды, стерилизация/кастрация, вакцинация и т.д.) – 324 пациента (20 %).

На Рисунке 3.1 представлена диаграмма с процентным соотношением заболеваний различных систем органов из проанализированных нами амбулаторных журналов.

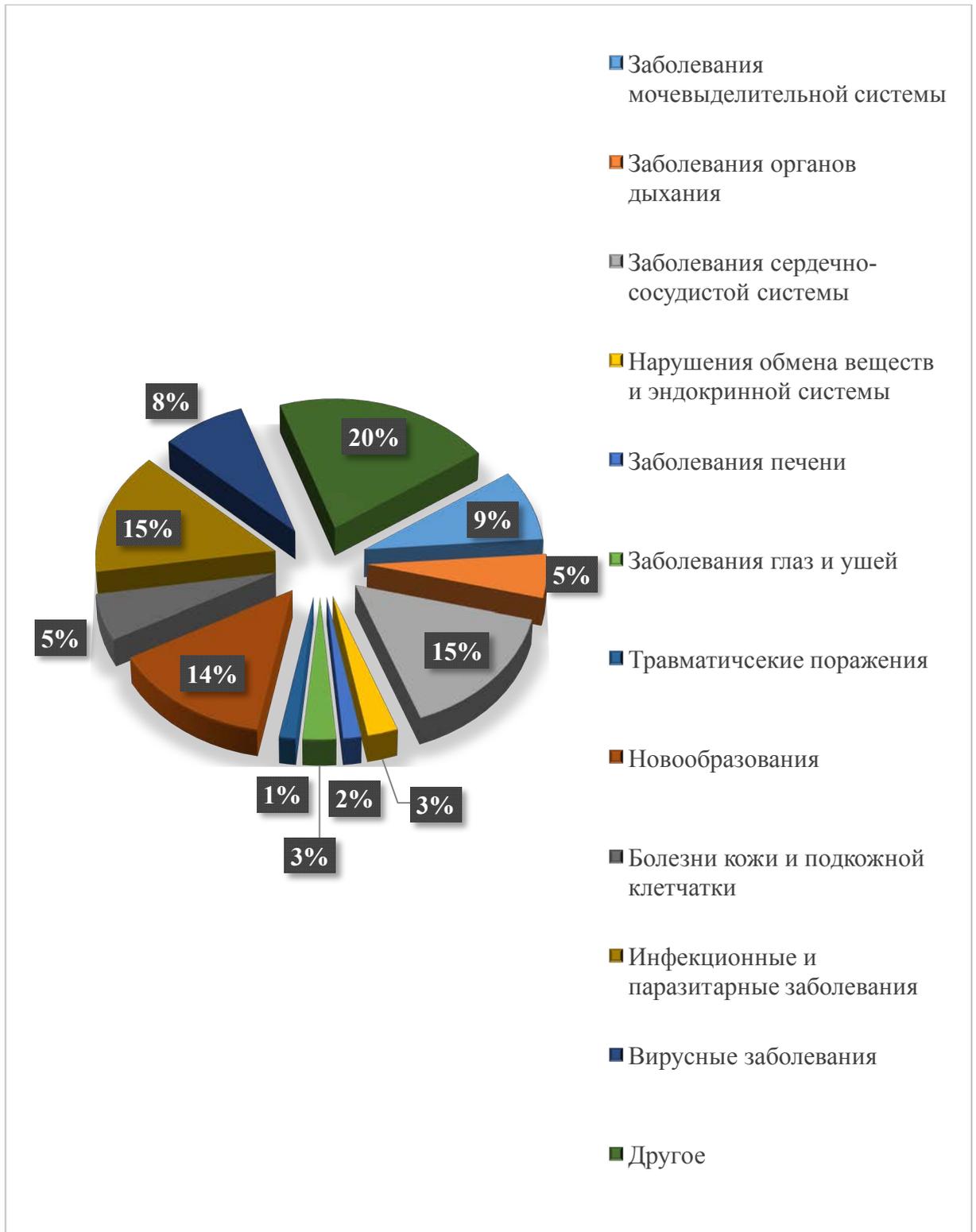


Рисунок 3.1– Процентное соотношение заболеваний различных систем органов из проанализированных амбулаторных журналов

Из проведенного анализа амбулаторных журналов мы получили данные, что доля пациентов с новообразования различной этиологии и локализации составила 14 % от общего количества заболеваний.

Также нами был проведен статистический анализ новообразований различного гистогенеза и локализации у поступивших животных, данные представлены в Таблице 3.1

Таблица 3.1 – Количество животных, поступивших с новообразованиями различного гистогенеза и локализации

<b>Место локализации новообразований</b>	<b>Количество животных</b>
Новообразования кожи и подкожной клетчатки	104
Новообразования молочной железы	93
Новообразования ротовой полости и слизистых оболочек	19
Новообразования мочевого пузыря	4
Новообразования семенника	2
Новообразования глаз	2
Всего животных	224

Из представленных данных мы видим, что наибольшее количество животных поступило к нам с новообразованиями кожи и подкожной клетчатки – 104 пациента (46 %), второе место занимают новообразования молочной железы – 93 пациента (42 %) (Рисунок 3.2).



Рисунок 3.2 – Процентное соотношение новообразований различной этиологии и локализации у поступивших животных

Из 93 пациентов с новообразованиями молочной железы 70 случаев приходилось на кошек и 23 – на собак, что составляет 75 % и 25 % соответственно от всех зарегистрированных новообразований молочной железы (Рисунок 3.3).

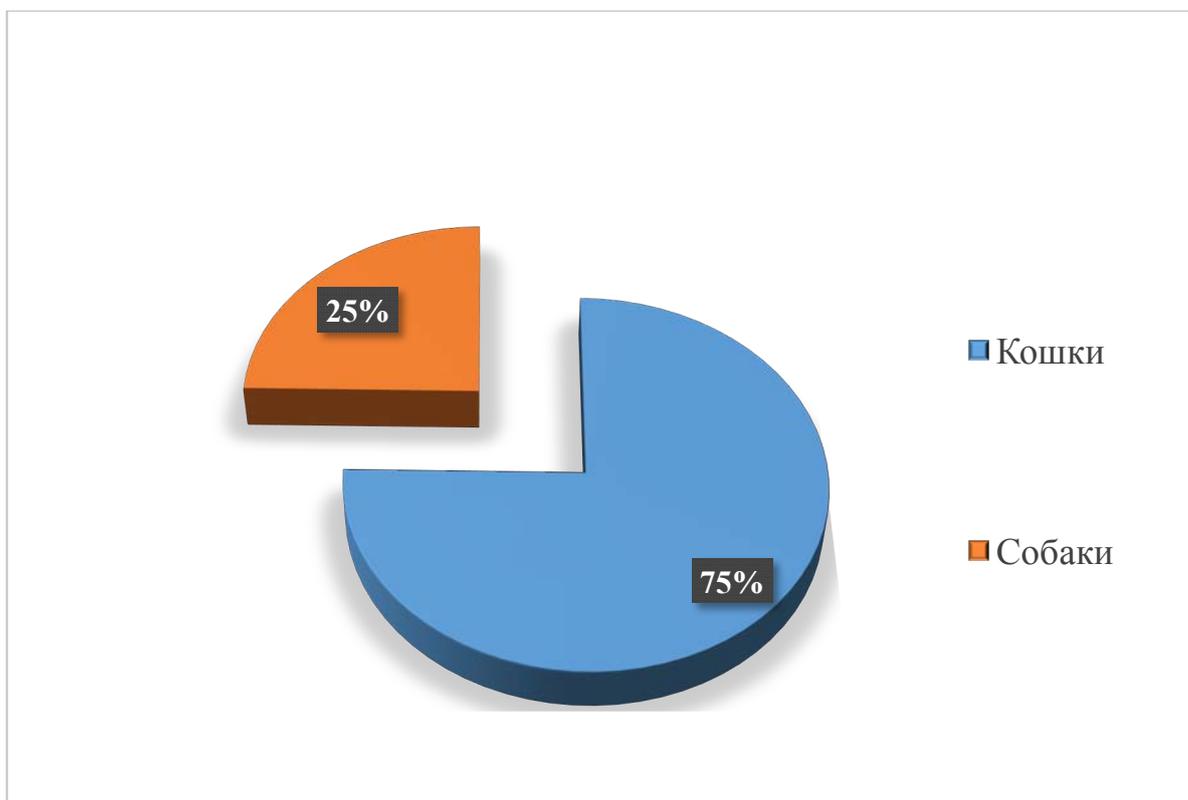


Рисунок 3.3 –Процентное соотношение новообразований молочной железы между кошками и собаками

В Таблицах 3.2 и 3.3 представлены списки кошек с новообразованиями молочной железы, поступивших к нам за период исследования.

Таблица 3.2 – Общие сведения о поступивших животных с уточненным диагнозом РМЖ

№	Кличка	Пол	Порода	Возраст, лет	Тип опухоли	Гистология опухоли	Стадия онкологического процесса (TNM)
1	Белка	самка	метис	15	Злокачественный	Высокодифференцированная папиллярная аденокарцинома	III
2	Василиса	самка	метис	6	Злокачественный	Умеренно дифференцированная папиллярная аденокарцинома	III
3	Маня	самка	шотландская вислоухая	9	Злокачественный	Высокодифференцированная папиллярная аденокарцинома	II
4	Джессика	самка	персидская	14	Злокачественный	Низкодифференцированная солидно-тубулярная аденокарцинома	III
5	Клепа	самка	метис	8	Злокачественный	Умеренно дифференцированная солидно-тубулярная аденокарцинома	III
6	Мэри	самка	британская	13	Злокачественный	Умеренно дифференцированная тубулярная аденокарцинома	I
7	Мурка	самка	метис	11	Злокачественный	Умеренно дифференцированная тубулярная аденокарцинома	II
8	Лея	самка	метис	10	Злокачественный	Плоскоклеточная карцинома	IV
9	Мая	самка	сиамская	11	Злокачественный	Умеренно дифференцированная тубулярная аденокарцинома	I
10	Мышка	самка	метис	8	Злокачественный	Умеренно дифференцированный солидный рак простого типа	II
11	Шампаня	самка	сибирская	15	Злокачественный	Умеренно дифференцированный солидно-тубулярная аденокарцинома	III
12	Поля	самка	метис	14	Злокачественный	Умеренно дифференцированная папиллярная аденокарцинома	II

Продолжение Таблицы 3.2

№	Кличка	Пол	Порода	Возраст, лет	Тип опухоли	Гистология опухоли	Стадия онкологического процесса (TNM)
13	Лили	самка	британская	14	Злокачественный	Умеренно дифференцированный солидно-тубулярная аденокарцинома	I
14	Рита	самка	метис	16	Злокачественный	Низкодифференцированная солидно-тубулярная аденокарцинома	II
15	Соня	самка	метис	12	Злокачественный	Умеренно дифференцированная папиллярная аденокарцинома	I
16	Вита	самка	британская	8	Злокачественный	Тубулярно-папиллярная аденокарцинома	II
17	Мурка	самка	метис	15	Злокачественный	Низкодифференцированная солидно-тубулярная аденокарцинома	III
18	Лола	самка	метис	11	Злокачественный	Высокодифференцированная тубулярная аденокарцинома	I
19	Джессика	самка	персидская	10	Злокачественный	Инфильтративная дольковая карцинома	II
20	Мурка	самка	метис	16	Злокачественный	Инфильтративный дольковый рак	IV
21	Мурка	самка	метис	8	Злокачественный	Умеренно дифференцированная тубулярная аденокарцинома	III
22	Киса	самка	сибирская	13	Злокачественный	Высокодифференцированная тубулярная аденокарцинома	II
23	Мурка	самка	метис	8	Злокачественный	Инвазивный протоковый рак	II
24	Иззи	самка	сибирская	14	Злокачественный	Тубулярно-папиллярная аденокарцинома	III
25	Соня	самка	персидская	10	Злокачественный	Инфильтративный дольковый рак	I

Продолжение Таблицы 3.2

№	Кличка	Пол	Порода	Возраст, лет	Тип опухоли	Гистология опухоли	Стадия онкологического процесса (TNM)
26	Милка	самка	метис	15	Злокачественный	Низкодифференцированная солидно-тубулярная аденокарцинома	I
27	Блэки	самка	метис	11	Злокачественный	Тубулярно-папиллярная аденокарцинома	IV
28	Хомочка	самка	метис	14	Злокачественный	Инфильтративный дольковый рак	I
29	Лея	самка	метис	12	Злокачественный	Умеренно дифференцированная папиллярная аденокарцинома	III
30	Вера	самка	шотландская вислоухая	12	Злокачественный	Умеренно дифференцированная тубулярная аденокарцинома	III
31	Рита	самка	сибирская	14	Злокачественный	Умеренно дифференцированный солидный рак простого типа	II
32	София	самка	британская	8	Злокачественный	Тубулярно-папиллярная аденокарцинома	III
33	Василиса	самка	метис	15	Злокачественный	Умеренно дифференцированная папиллярная аденокарцинома	II
34	Роза	самка	сибирская	12	Злокачественный	Высокодифференцированная тубулярная аденокарцинома	II
35	Даша	самка	метис	15	Злокачественный	Умеренно дифференцированная тубулярная аденокарцинома	III
36	Ежа	самка	британская	12	Злокачественный	Инфильтративная дольковая карцинома	II
37	Даша	самка	сибирская	10	Злокачественный	Умеренно дифференцированный солидный рак простого типа	III
38	Рыжуха	самка	метис	11	Злокачественный	Умеренно дифференцированная тубулярная аденокарцинома	III
39	Чернушка	самка	метис	13	Злокачественный	Умеренно дифференцированная папиллярная аденокарцинома	II

Продолжение Таблицы 3.2

№	Кличка	Пол	Порода	Возраст, лет	Тип опухоли	Гистология опухоли	Стадия онкологического процесса (TNM)
40	София	самка	метис	13	Злокачественный	Умеренно дифференцированная тубулярная аденокарцинома	II
41	Зоя	самка	метис	9	Злокачественный	Высокодифференцированная папиллярная аденокарцинома	II
42	Ева	самка	метис	14	Злокачественный	Инфильтративная дольковая карцинома	I
43	Фея	самка	метис	8	Злокачественный	Умеренно дифференцированный солидный рак простого типа	III
44	Туся	самка	метис	11	Злокачественный	Низкодифференцированная папиллярная аденокарцинома	III
45	Боня	самка	метис	8	Злокачественный	Тубулярно-папиллярная аденокарцинома	II
46	Китти	самка	метис	13	Злокачественный	Умеренно дифференцированная тубулярная аденокарцинома	II
47	Искра	самка	русская голубая	12	Злокачественный	Умеренно дифференцированная тубулярная аденокарцинома	III
48	Аська	самка	метис	16	Злокачественный	Низкодифференцированная папиллярная аденокарцинома	III
49	Сонька	самка	метис	10	Злокачественный	Умеренно дифференцированный папиллярная аденокарцинома	II
50	Агата	самка	сиамская	15	Злокачественный	Умеренно дифференцированный папиллярная аденокарцинома	III
51	Фенечка	самка	метис	14	Злокачественный	Инвазивная протоковая карцинома	II
52	Альфа	самка	метис	14	Злокачественный	Умеренно дифференцированная тубулярная аденокарцинома	II
53	Мила	самка	сиамская	16	Злокачественный	Умеренно дифференцированный папиллярная аденокарцинома	III

Окончание Таблицы 3.2

№	Кличка	Пол	Порода	Возраст, лет	Тип опухоли	Гистология опухоли	Стадия онкологического процесса (TNM)
54	Лица	самка	британская	11	Злокачественный	Тубулярно-папиллярная аденокарцинома	II
55	Бусинка	самка	метис	16	Злокачественный	Умеренно дифференцированный папиллярная аденокарцинома	III
56	Хаси	самка	метис	16	Злокачественный	Умеренно дифференцированный папиллярная аденокарцинома	III

Таблица 3.3 – Общие сведения о поступивших животных с уточненным диагнозом доброкачественные опухоли

№	Кличка	Пол	Порода	Возраст, лет	Тип опухоли	Гистология опухоли	Стадия онкологического процесса (TNM)
1	Даша	самка	метис	15	Доброкачественный	Аденома	I
2	Бусинка	самка	шотландская вислоухая	11	Доброкачественный	Фиброаденома	II
3	Люся	самка	метис	16	Доброкачественный	Фиброзно-кистозная мастопатия	II
4	Масяня	самка	персидская	8	Доброкачественный	Липома	II
5	Симона	самка	метис	11	Доброкачественный	Аденома	I
6	Гера	самка	британская	10	Доброкачественная	Цистоаденома	I
7	Рада	самка	метис	13	Доброкачественная	Мастопатия	I
8	Аська	самка	метис	7	Доброкачественная	Аденома	I
9	Тася	самка	сибирская	14	Доброкачественная	Липома	I
10	Мышка	самка	метис	11	Доброкачественная	Цистоаденома	I
11	Джесси	самка	британская	9	Доброкачественная	Мастопатия	I
12	Миди	самка	метис	11	Доброкачественная	Липома	I
13	Миднун	самка	метис	11	Доброкачественная	Аденома	II
14	Моська	самка	метис	12	Доброкачественная	Аденома	II

Из 70 случаев заболевания, включенных в наше исследование, все 70 пациентов (100 %) были самками. При диагностировании болезни у 56 кошек (80 %) был поставлен диагноз – злокачественные опухоли молочной железы, у 14 кошек (20 %) – доброкачественные (Рисунок 3.4).

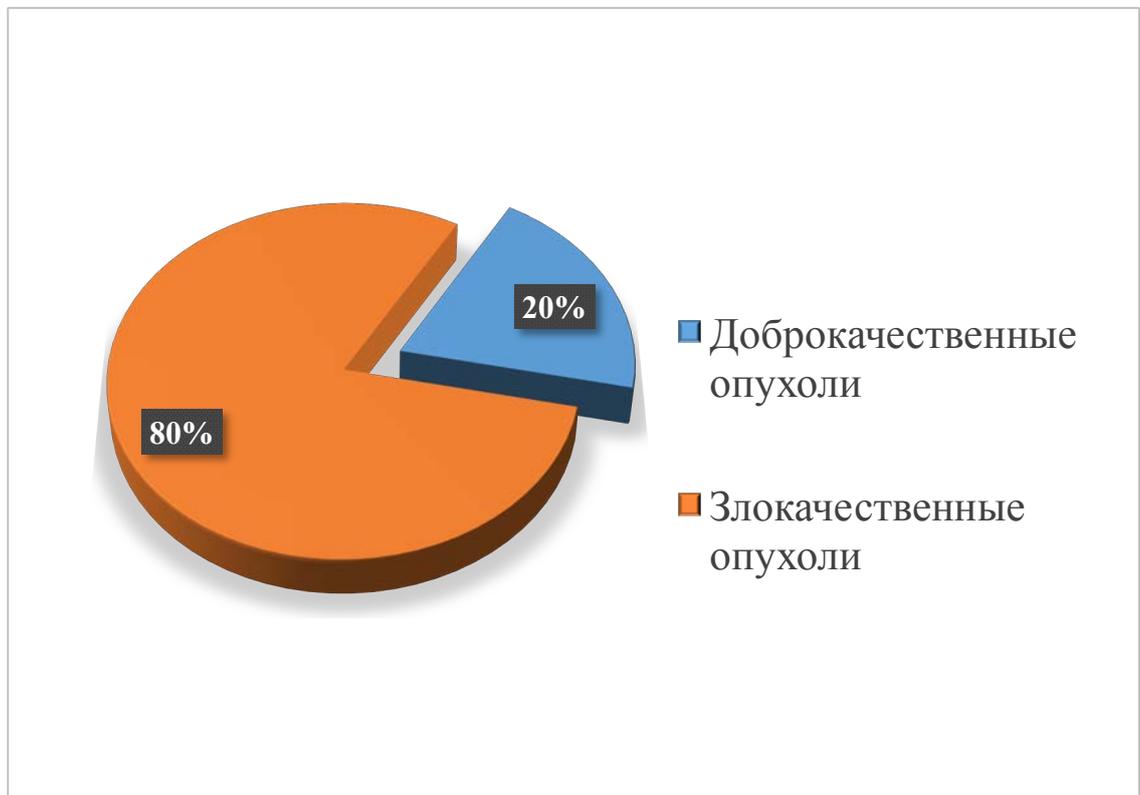


Рисунок 3.4 – Процентное соотношение диагностированных злокачественных и доброкачественных опухолей у кошек

Дальнейшее исследование мы проводили с пациентами, имеющими подтвержденный диагноз – злокачественные опухоли молочной железы. Нами был сделан анализ результатов диагностического исследования по трем показателям:

1. анализ результатов диагностического исследования по возрастной предрасположенности к РМЖ у поступивших животных;
2. анализ результатов диагностического исследования по породной предрасположенности у поступивших кошек;
3. анализ результатов диагностического исследования по стадиям онкологического процесса у поступивших животных кошек.

### 3.2 Анализ результатов диагностического исследования больных кошек по возрастному показателю

При распределении животных по возрасту, нами были выделены 3 возрастные группы:

- До 8 лет включительно;
- От 9 до 13 лет;
- От 14 лет и старше.

В результате указанного распределения животных по возрасту, нами получены следующие данные:

- в возрастной группе до 8 лет – 9 животных, что составляет 16 % от общего числа поступивших к нам кошек со злокачественными новообразованиями;
- в возрастной группе от 9 до 13 лет – 25 животных, или 45 %;
- в возрастной группе старше 14 лет – 22 животных, или 39%

(Рисунок 3.5).

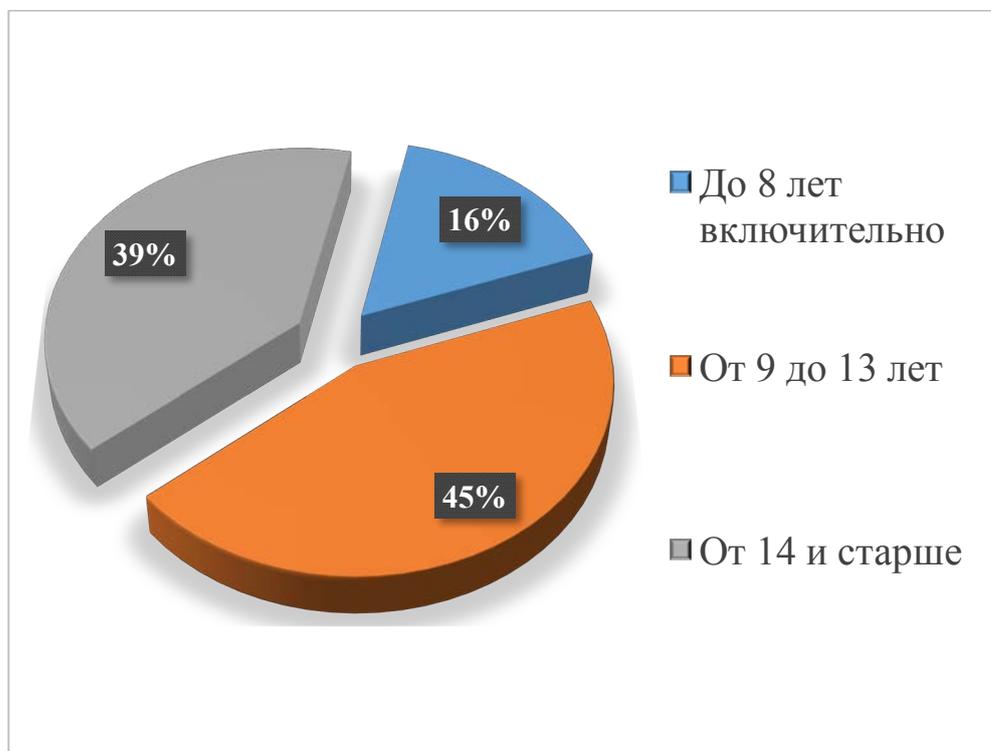


Рисунок 3.5 – Анализ результатов диагностического исследования больных кошек по возрастному показателю

### 3.3 Анализ результатов диагностического исследования больных кошек по породному показателю

Анализ результатов диагностического исследования больных кошек по породному показателю представлен на Рисунке 3.5.

По имеющимся данным с РМЖ к нам поступило:

1) метисов – 35 кошек, что составляет 62 % от общего числа поступивших кошек с подтвержденным диагнозом РМЖ;

2) британская порода – 6 кошек, или 11 %; +

3) сибирская порода – 6 кошек, или 11 %; +

4) персидская порода – 3 кошки, или 5 %;

5) сиамская порода – 3 кошки, или 5 %;

6) шотландская вислоухая – 2 кошки, или 4 %;

7) русская голубая порода – 1 кошка, или 2 %.

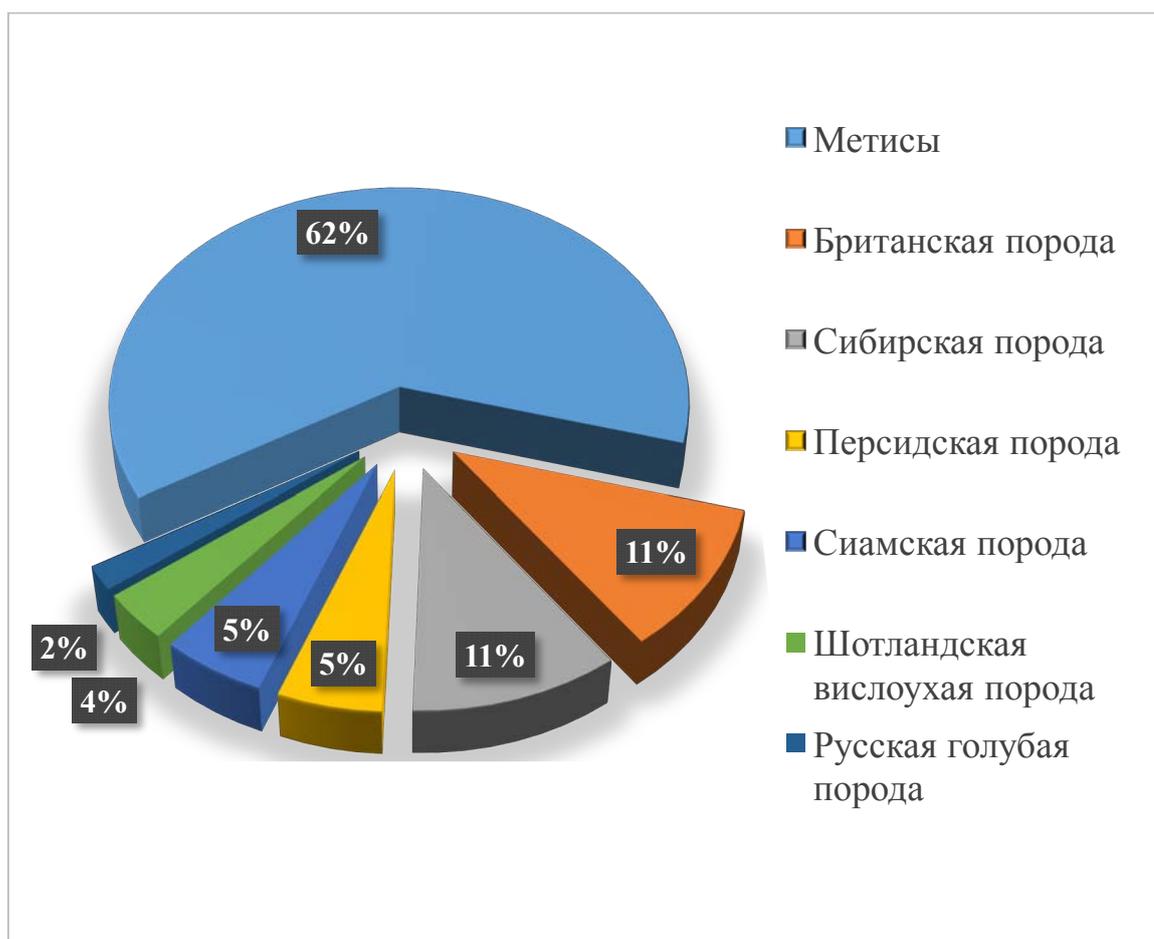


Рисунок 3.5 – Анализ результатов диагностического исследования больных кошек по породному показателю

### 3.4 Диагностика животных

Перед началом лечебных мероприятий для всех животных проводилось полное диагностическое обследование, которое включало в себя:

- сбор анамнеза (анамнез жизни, анамнез болезни),
- полный осмотр животного:
  - Пальпация области поражения и зоны регионарного лимфоотока;
  - Аускультация,
- лабораторные методы диагностики:
  - Общий анализ крови (ОАК);
  - Биохимический анализы крови (БХА),
- рентгенологическое исследование и УЗИ диагностика органов брюшной полости с целью исключения метастатических поражений,
- морфологические методы исследования:
  - Цитологическое исследование;
  - Гистологическое исследования;
- биопсия,
- электронная микроскопия.

При сборе анамнеза внимательно учитывали слова владельцев животных о начальных клинических признаках, определялся размер опухоли, ее подвижность по отношению к подлежащим тканям, возможность оперативного вмешательства.

Окончательный диагноз ставился комплексно, опираясь на клинические признаки, лабораторные и морфологические методы исследования, а также на основании рентгенографии и ультразвуковой диагностики.

В результате проведенных обследований кошек мы установили основные параметры:

#### 1. Характер опухолевого роста:

- С узловым характером опухолевого роста была выявлена – 53 кошка (95 %);
- С диффузным характером опухолевого роста – 3 кошки (5 %).

## 2. Измерения опухолевых узлов:

- С диаметром опухолевого узла до 1 см – 11 кошек (20 %);
- С диаметром опухолевого узла от 1 до 3 см – 24 кошек (43 %);
- С диаметром опухолевого узла более 3 см – 21 кошек (37 %).

## 3. Подвижность новообразования по отношению к коже (определялась пальпаторно):

- Подвижные – у 15 кошек (27 %);
- Умеренно подвижные – у 7 кошек (13 %);
- Спаянные – у 34 кошек (60 %).

Рентгенологическое исследование проводилось всем кошкам для того, чтобы исключить метастатические поражения легких. Мы уделяли внимание прозрачности полей легких и состоянию легочного рисунка, положению и конфигурации сердца. Множественные метастазы в долях легких были выявлены у трех кошек (10 %).

У 4 кошек при проведении рентген диагностики было диагностировано усиление бронхиального рисунка умеренной степени, а у одной кошки был обнаружен плевральный выпот.

УЗИ диагностика также проводилась всем кошкам. С помощью ультразвукового исследования у онкологических пациентов мы дифференцировали солидные опухоли и кисты; проводили осмотр внутренних органов брюшной полости на наличие метастаз, особое внимание уделялось осмотру печени и почек. Также УЗИ выполняли для проведения биопсии опухоли.

По результатам исследований отдаленных метастаз в органах брюшной полости выявлено не было. У некоторых кошек было визуализировано расширение лоханок почек, незначительная взвесь в мочевом пузыре и диффузные изменения почек характерные для хронического процесса.

### 3.5 Анализ результатов диагностического исследования по стадиям онкологического процесса у поступивших животных (TNM – классификация)

По результатам проведённых исследований у каждого животного мы устанавливали стадию заболевания по классификации TNM и определили, что:

- с I стадией злокачественного процесса к нам поступили 9 кошек, что составляет 16 %;
- со II стадией – 22 кошки, или 39 %;
- с III стадией – 22 кошек, или 39 %;
- с IV стадией – 3 кошки, или 6 % (Рисунок 3.7).

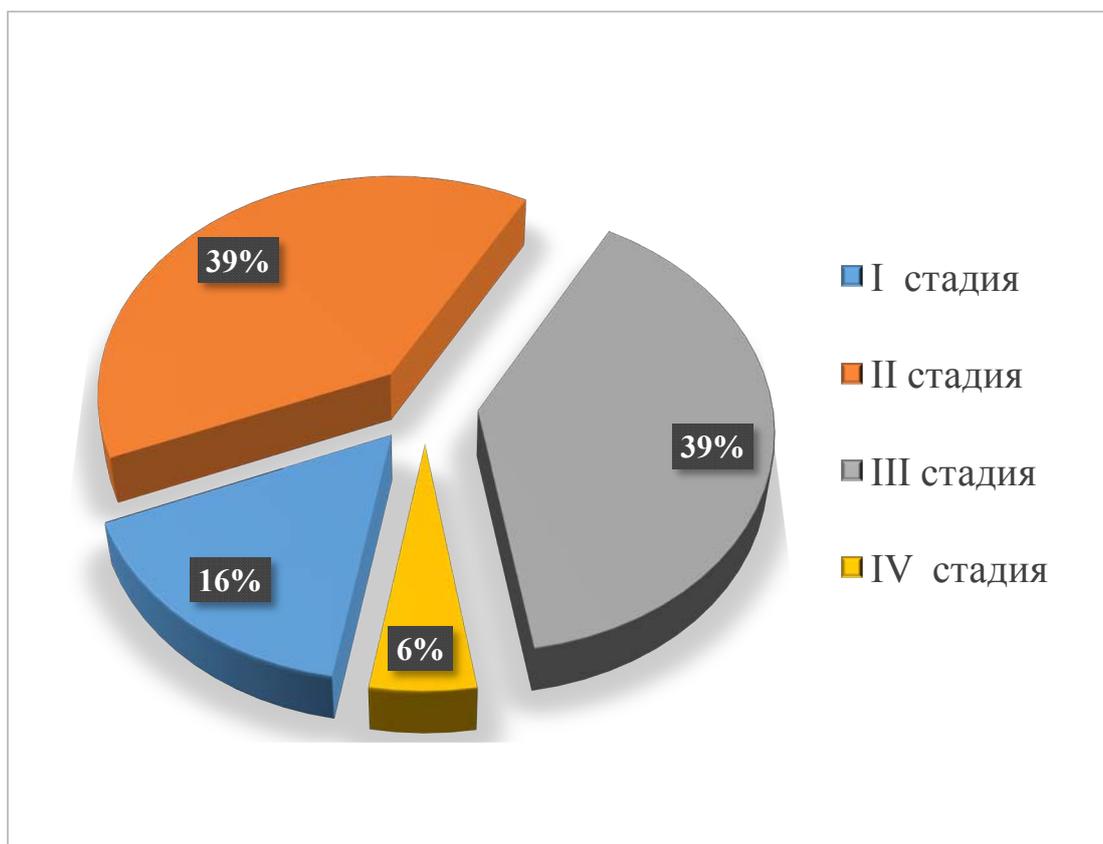


Рисунок 3.7 – Анализ результатов диагностического исследования по стадиям онкологического процесса у поступивших животных

Морфологические исследования показали, что у всех 56 кошек со злокачественными опухолями молочной железы в 100 % случаев диагностирована карцинома. (Рисунок 3.8).

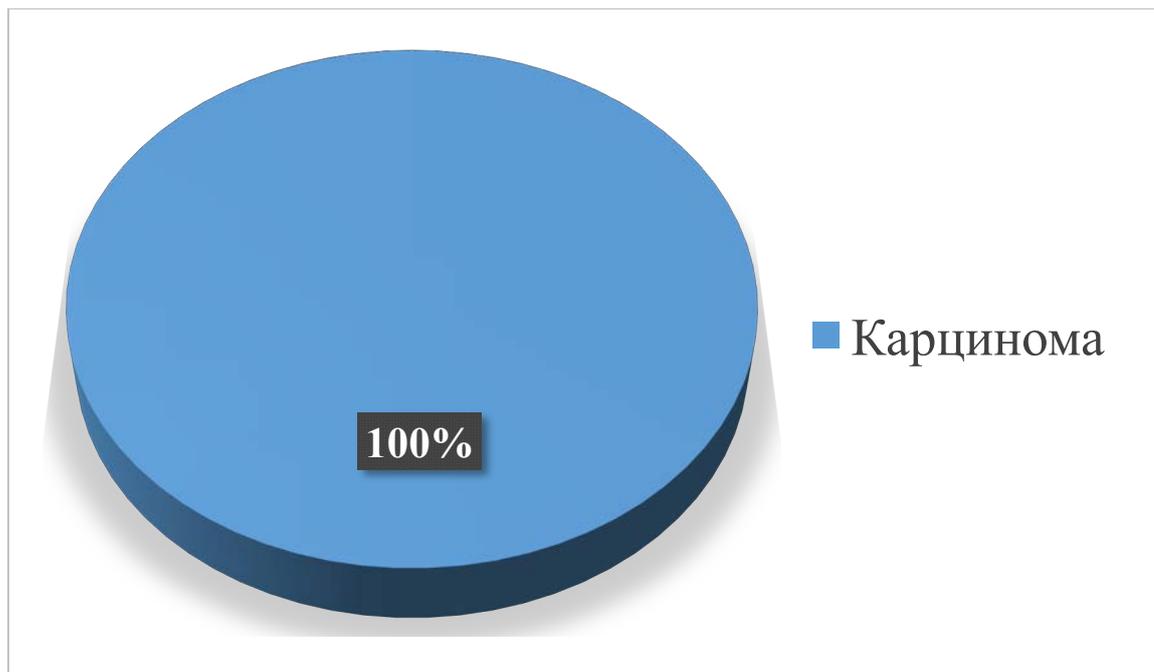


Рисунок 3.8 – Морфологическое соотношение РМЖ у исследуемых кошек

Также мы проанализировали данные из протоколов по результатам гистологических исследований и выяснили, что у 43 кошек (77 %) была диагностирована аденокарцинома, у 4 кошек (7 %) была выявлена солидная карцинома, в 1 случае (2 %) обнаружена плоскоклеточная карцинома. Инфильтративная дольковая карцинома диагностирована у 6 животных (10 %), а инвазивная протоковая карцинома – в 2-х случаях (4 %).

Среди 43 кошек, у которых диагностировали аденокарциному, были выявлены:

- Тубулярная аденокарцинома – у 14 кошек (33 %);
- Папиллярная аденокарцинома – у 16 кошек (37 %);
- Тубулярно-папиллярная аденокарцинома – у 6 кошек (14 %);
- Солодно-тубулярная аденокарцинома – у 7 кошек (16 %).

Данные представленные в Таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Морфология РМЖ у исследуемых кошек

<b>Морфология РМЖ</b>		
<b>Карцинома</b>	<b>Количество животных</b>	<b>% соотношение</b>
<b>Аденокарцинома</b>	43	77 %
Тубулярная аденокарцинома	14	25 %
Папиллярная аденокарцинома	16	28,6 %
Тубулярно-папиллярная аденокарцинома	6	10,7 %
Солидно-тубулярная аденокарцинома	7	12,5 %
<b>Солидная карцинома</b>	4	7,1 %
<b>Плоскоклеточная карцинома</b>	1	1,8 %
<b>Инфильтративная дольковая карцинома (дольковый рак)</b>	6	10,7 %
<b>Инвазивная потоковая карцинома (потоковый рак)</b>	2	3,6 %
<b>Всего животных</b>	<b>56</b>	<b>100 %</b>

Степень злокачественности РМЖ определялась у 41 кошек:

1. Высокодифференцированная степень – у 6 кошек (14,6 %);
2. Умеренно дифференцированная степень – у 29 кошек (70,8 %);
3. Низкодифференцированная степень – 6 кошек (14,6 %).

### **3.6 Лечение**

#### **3.6.1 Результаты наблюдения за животными, которым не было проведено лечение**

В течение 9 месяцев данная группа животных находилась под наблюдением.

В отсутствие лечения у животных (n=5) состояние здоровья ухудшилось. В интервале от 6 до 9 месяцев у всех животных данной группы

наступил летальный исход от метастазирования и прогрессирования онкологического процесса. Медиана продолжительности жизни составляет 7 месяцев.

### **3.6.2 Результаты лечения комбинированным методом (хирургическое вмешательство + химиотерапия)**

Комбинированное лечение проводилось у контрольной группы № 2, в которую мы включили 10 кошек разных пород в возрасте от 7 до 15 лет с уточненным диагнозом рака молочной железы I–III стадии онкологического процесса, без признаков метастазирования. Данный вид лечения был назначен животным с нормальным самочувствием. Мы оценивали результаты клинических исследований и результаты анализов крови (Таблица 3.5) .

Таблица 3.5 – Показатели общего анализа крови и биохимического анализа крови у контрольной группы №2 перед проведением лечения

Кошки	№1 Белка 15 лет	№2 Василиса 6 лет	№4 Джессика 14 лет	№5 Клепа 8 лет	№9 Мая 11 лет	№13 Лили 14 лет	№16 Вита 8 лет	№21 Мурка 8 лет	№22 Киса 13 лет	№29 Лея 12 лет	Норма
<b>Показатель крови</b>	<b>Общий анализ крови</b>										<b>Норма</b>
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	8.48	8.04	6.90	8.74	9.33	9.29	8.09	7.71	8.73	8.80	5-10
Гемоглобин, г/л	125	125	97	138	112	161↑	133	111	134	131	80-150
Гематокрит, %	36.1	39	32.6	37.4	34.8	44.1	41	35	40	42.8	24-45
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	9.7	7.5	10.9	6.9	6.8	10.7	8.9	5.15	11.6	8.3	5.5-19.5
Палочкоядерные нейтрофилы, %	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0-3
Сегментоядерные нейтрофилы, %	78	53	76↑	66	77↑	83↑	65	69	73	58	35-75
Эозинофилы, %	0↓	0↓	3	0↓	3	9	2	0↓	0↓	6	2-12
Моноциты, %	0	0	2	2	0	3	2	0	0	2	0-4
Лимфоциты, %	21	47	19↓	32	25	15↓	29	31	27	34	20-55
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	293	154↓	83↓	365	188↓	188↓	244	236	249	98↓	200-600
СОЭ, мм/ч	7↑	10↑	14↑	10↑	9↑	7↑	6↑	6↑	8↑	27↑	0-5
<b>Показатель крови</b>	<b>Биохимический анализ крови</b>										<b>Норма</b>
Мочевина, ммоль/л	7.83	9.18	8.07	10.7	11.3	11.81	7.88	6.66	11.01	8.72	5.40-12.10
Креатинин, нмоль/л	184.44↑	166↑	98.20	173↑	123	149.60	122	142.25	190↑	116.90	70.00- 165.00
АСТ, ед/л	31.17	48.5↑	17.80	44.5	24.2	25.40	24.5	18.64	28.4	23.10	9.00-45.00
АЛТ, ед/л	56.11	39.7	31.30	85.7↑	39.8	88.60↑	53.8	25.5	49.5	52.40	8.00-60.00
Глюкоза, ммоль/л	4.9	3.8	9.50↑	4.44	7.6↑	5.35	7.5↑	3.43	7.4↑	10.17↑	3.30-6.30

Окончание Таблицы 3.5

Кошки	№1 Белка 15 лет	№2 Василиса 6 лет	№4 Джессика 14 лет	№5 Клепа 8 лет	№9 Мая 11 лет	№13 Лили 14 лет	№16 Вита 8 лет	№21 Мурка 8 лет	№22 Киса 13 лет	№29 Лея 12 лет	Норма
<b>Показатели крови</b>	<b>Биохимический анализ крови</b>										
ЩФ, ед/л	47.39	68	20.01	55	20.0	15.67	46.3	47.05	59↑	24.35	5.00-55.00
Альбумин, г/л	28.22	37	28.20	32	25.9	27.60	29.1	30.69	40↑	29.80	24.00-38.00
Общий белок, г/л	69.27	85.5↑	65.00	93.3↑	45↓	67.30	80.1↑	81.9↑	86.8↑	84.00↑	54.00-79.00
Амилаза общая, ед/л	1304.65↑	898.4	913.56	790	750	816.67	903.4	865.7	1084.3	904.91	500.00-1200.00
Билирубин общий, ммоль/л	1.69	0.7	3.17	3	4	2.53	1.2	3.79	1.7	1,44	0.00-12.00
Билирубин прямой, ммоль/л	0.59	0.23	1.14	1.2	0.21	3.13	1.13	1.26	0.43	0,79	0.00-5.50

Оперативному вмешательству были подвергнуты 10 животных:

- 1) Унилатеральная мастэктомия (УМЭ) была выполнена в 9 случаях (90 %);
- 2) Региональная мастэктомия – в 1 случае (10 %).

Все операции выполнялись с соблюдением принципов онкологической хирургии: абластики, антибластики, футлярности, блочности и зональности.

В послеоперационный период у 3 кошек образовалась серома, которую устраняли либо с помощью дренажа, либо аспирировали жидкость с помощью шприца.

После оперативного вмешательства животным проводилась адьювантная ХТ для продления послеоперационной ремиссии путем профилактики метастазирования и рецидивирования опухолевого очага.

Адьювантная ХТ с препаратом доксорубицином в монорежиме была проведена у 4 кошек (40 %), химиотерапия по протоколу АТ (доксорубицин + таксотер) у 6 кошек (60 %). После применения химиопрепаратов у животных отмечалась слабость, тошнота и рвота, агрессивное поведение, аллергических реакций отмечено не было.

Результаты лечения представлены в Таблице 3.6.

Таблица 3.6 – Результаты лечения контрольной группы №2

№ Пациента		Стадия онкологического процесса (TNM)	Вид операции	Послеоперационный период	Химиотерапия	Рецидив	Повторное обращение
1.	№1 Белка 15 лет	III	УМЭ	Состояние животного в пределах нормы	доксорубицин	Метастазы в легких	Через 4 недели после проведения последнего курса ХТ, владелец принес животное с жалобами на отдышку, животному сделали рентген органов грудной и брюшной и выявили множественные метастазы в легких. Животное умерло через сутки после диагностического исследования. Вскрытие не проводилось
2.	№2 Василиса 6 лет	III	УМЭ	Состояние животного в пределах нормы	АТ	нет	Наблюдение за состоянием животного
3.	№4 Джессика 14 лет	III	УМЭ	Состояние животного в пределах нормы	доксорубицин	Метастазы в легких	Владельцы пришли с жалобами на появление уплотнения на 4-ой паре молочной железы. Был сделан рентген грудной и брюшной полости, с помощью которого были выявлены множественные метастазы в легких.

Продолжение Таблицы 3.6

№ Пациента		Стадия онкологического процесса (TNM)	Вид операции	Послеоперационный период	Химиотерапия	Рецидив	Повторное обращение
3.	№4 Джессика 14 лет						Владельцами было принято решение об эвтаназии. Вскрытие не проводилось
4.	№5 Клепа 8 лет	III	УМЭ	Состояние животного в пределах нормы	АТ	нет	Наблюдение за состоянием животного
5.	№9 Мая 11 лет	I	УМЭ	Состояние животного в пределах нормы	АТ	нет	Наблюдение за состоянием животного
6.	№13 Лили 14 лет	I	Региональная мастэктомия	Состояние животного в пределах нормы	АТ	нет	Наблюдение за состоянием животного
7.	№16 Вита 8 лет	II	УМЭ	Серома, установка дренажа	доксорубицин	Метастазы в легких	Через 4 месяца был сделан рентген грудной и брюшной полости, с помощью которого были выявлены множественные метастазы в легких. Владельцами было принято решение об эвтаназии. Вскрытие не проводилось.
8.	№21 Мурка 8 лет	III	УМЭ	Серома, аспирация жидкости с помощью шприца	АТ	нет	Наблюдение за состоянием животного

Окончание Таблицы 3.6

№ Пациента		Стадия онкологического процесса (TNM)	Вид операции	Послеоперационный период	Химиотерапия	Рецидив	Повторное обращение
9.	№22 Киса 13 лет	II	УМЭ	Состояние животного в пределах нормы	доксорубицин	нет	Наблюдение за состоянием животного
10.	№29 Лея 12 лет	III	УМЭ	Серома, установка дренажа	АТ	нет	Наблюдение за состоянием животного

### **Оценка эффективности лечения комбинированным методом лечения (хирургическое вмешательство + химиотерапия):**

Через 4 недели после окончания лечения у 8 кошек (80 %) была отмечена полная регрессия. У 2-х кошек (пациенты № 1 и № 4), которым проводилось хирургическое вмешательство с последующим назначением химиотерапии с применением доксорибуцина в монорежиме, через 4 недели были выявлены множественные метастазы в легких. Одна из них умерла собственной смертью через сутки после диагностического исследования, владельцы второй кошки приняли решение об эвтаназии животного. В обоих случаях вскрытие не проводилось.

Через 4 месяца у еще одной кошки (пациент № 7), которой так же после оперативного вмешательства была назначена химиотерапия с применением доксорибуцина в монорежиме, были выявлены метастазы в легких. Владельцы данного животного так же приняли решение об эвтаназии.

Остальные животных находятся под дальнейшим наблюдением, признаков рецидива заболевания не выявлено.

Продолжительность жизни в контрольной группе № 2 составляет от 1 до 12 и более месяцев, медиана продолжительности жизни составляет 12,5 месяцев.

#### **Выживаемость:**

- через 1 месяц после окончания лечения составляет 80 % от общего числа животных в контрольной группе;
- через 4 месяца – 70 %;
- дальнейшие исследования проводились через 6 и через 12 месяцев, признаков рецидивов и метастазирования у оставшихся животных (n=7) в контрольной группе №2 не выявлено.

### **3.6.3 Фотодинамическая терапия рака молочной железы кошек**

Животным экспериментальной группы проводилось полное клиническое обследование, которое включало в себя общий осмотр, сбор анамнеза, определение габитуса, лабораторные исследования крови в виде общеклинического анализа и биохимического анализа. Также мы проводили исследования для исключения отдаленного метастазирования – рентген грудной клетки и ультразвуковое исследование органов брюшной полости. В обязательном порядке осуществлялась биопсия для установления окончательного диагноза.

В исследование были включены животные – кошки с диагностированным раком молочной железы I, II и III стадии, при этом не имеющие признаков метастазирования в лимфатических узлах и признаков отдаленного метастазирования в другие органы.

Каждому животному диагноз устанавливался комплексно на основе данных анамнеза, клинической картины, цитологического исследования, а окончательный диагноз ставился по данным гистологического исследования образцов тканей, полученных от опухоли.

В дальнейшем после проведения лечения у животных из области патологического процесса брали материал для гистологического исследования и определения ответа опухолевой ткани на терапию, данное исследование проводили через 8–11 дней после ФДТ (Рисунок 3.9).

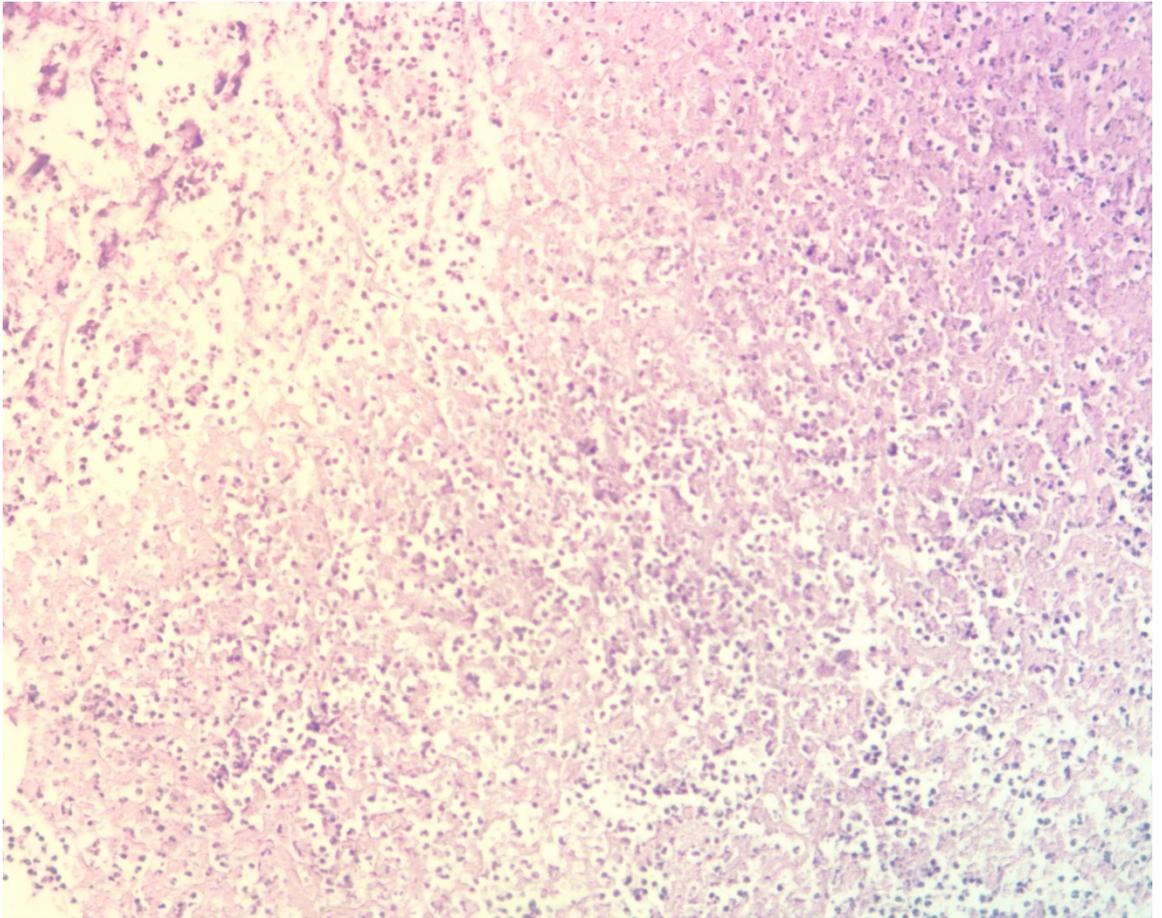


Рисунок 3.9 – Некротическая ткань с гнойным воспалением опухоли молочной железы у кошки после лечения, окраска гематоксилин-эозин, x400

Процедуру фотодинамической терапии мы начинали с введения фотосенсибилизатора «Фотодитазин» во внутривенный катетер, предварительно установленный по вышеописанной методике. «Фотодитазин» вводили в дозе 0,8–1 мг/кг с предварительным разведением в растворе 0,9 % натрия хлорида. Требуемое количество фотосенсибилизатора перед применением разводили в растворе натрия хлорида 1:10. Затем животных оставляли в затемненном помещении для исключения попадания прямых солнечных лучей и через 3 часа проводили сеанс фотодинамической терапии согласно вышеописанной методике (Рисунок 3.10).



Рисунок 3.10 – Пациент № 49, Сонька, 10 лет

#### Проведение фотодинамической терапии

После ФДТ опухоль, как правило, темнела, появлялась гиперемия тканей, экссудация с поверхности снижалась. В течение 1–3 дней после фотодинамической терапии мы наблюдали отёк опухолевой ткани, что является нормальной реакцией на проведенное облучение.

Через 6–10 дней после терапии опухоль начинала подвергаться деструкции. Можно было обнаружить некротический распад тканей и наличие гнойного экссудата. В таких случаях мы рекомендовали владельцам проводить ежедневные обработки хлоргексидином и антибактериальными мазями, а в случае сильного некроза опухоли прибегали к удалению некротических масс (Рисунок 3.11).



Рисунок 3.11 – Пациент № 49, Сонька, 10 лет, РМЖ T<sub>2b</sub> N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>

Проведение осмотра после ФДТ.

Процессы деструкции заканчивались, как правило, через 1,5–2 недели после проведения ФДТ. В дальнейшем, при необходимости, мы проводили повторные сеансы лечения. При полной регрессии рака молочной железы ранозаживление проходило по вторичному натяжению.

В нашем исследовании среднее количество курсов фотодинамической терапии для одного пациента составляло 3 курса.

#### **Оценка эффекта применения фотодинамической терапии в монорежиме при раке молочной железы у кошек**

При лечении РМЖ у кошек с помощью фотодинамической терапии, нами были получены следующие результаты:

1) При лечении I стадии рака молочной железы (n=3) полная регрессия составила 100 %, период наблюдения составлял 360 дня (12 месяцев);

2) При лечении II стадии рака молочной железы (n=13) полная регрессия составила 62 %, частичная регрессия – 38 %, объективный ответ – 100 %. Период наблюдения при II стадии составил 323 дня (11 месяца);

3) При лечении III стадии рака молочной железы (n=9), по нашим наблюдениям полная регрессия составила 45 %, частичная регрессия – 33 %, стабилизация заболевания – 22 %, объективный ответ составил 78 %. Время наблюдения за животными с III стадией рака молочной железы составила 329 дней (11 месяцев). Данные представлены в Таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Оценка эффекта ФДТ при терапии рака молочной железы у кошек (25 особей)

Стадия	TNM	Общее количество особей	ПР	ЧР	СТ	ПРГ
I	T1bN0M0	3	3 (100 %)	–	–	–
II	T2bN0M0	6	4 (67 %)	2 (33 %)	–	–
	T2cN0M0	7	4 (57 %)	3 (43 %)	–	–
III	T3bN0M0	9	4 (45 %)	3 (33 %)	2 (22 %)	–

**Вывод:** при лечении РМЖ у кошек с помощью фотодинамической терапии в монорежиме суммарный объективный эффект у кошек с I стадией составил 100 % в виде только ПР, при II стадии также объективный ответ составил 100 % (из них ПР 62 % и ЧР 38 %), при III стадии объективный ответ составил 78 % (из них ПР 45 %, ЧР 33 %). Данные показатели демонстрируют высокую эффективность ФДТ при лечении рака молочной железы у кошек.

**Описание клинического случая применения фотодинамической терапии для лечения рака молочной железы у кошки.**

**Клинический случай № 35, кошка Даша, метис, 15 лет**

Владелец животного обратился в ветеринарную клинику с жалобой на новообразование в области молочной железы у кошки. Пациент № 35 кошка Даша, возраст 15 лет, порода метис, масса тела 3,3 кг (Рисунок 3.12).



Рисунок 3.12 – Пациент № 35 Даша, 15 лет, РМЖ T<sub>3a</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>.

*Клинический осмотр пациента:* при осмотре была обнаружена плотная, бугристая опухоль молочной железы спаянная с кожей, размером 4х6,5 см (Рисунок 3.14). Также были отмечены: изъязвление поверхности опухоли и умеренная экссудация. Относительно подлежащих тканей образование было подвижным, регионарные лимфоузлы не пальпировались. Температура тела животного составляла 39,1°C. Для определения состояния организма и выявления возможных сопутствующих патологий мы произвели забор крови по общепринятой методике для гематологического и биохимического исследований.



Рисунок 3.13– Пациент № 35 Даша, 15 лет, РМЖ T<sub>3a</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>.  
Бугристая опухоль молочной железы, спаянная с кожей

С целью уточнения диагноза была проведена тонкоигольная биопсия (Рисунок 3.14) с забором материала на цитологическое исследование и эксцизионная биопсия для гистологического исследования.

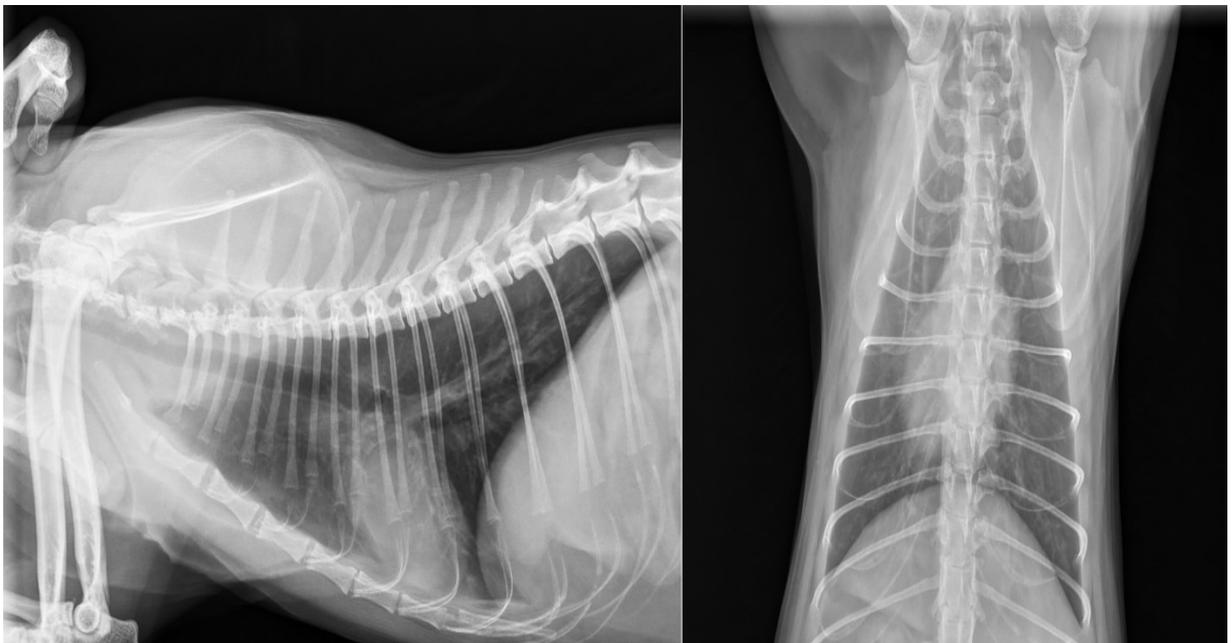


Рисунок 3.14 – Пациент № 35 Даша, 15 лет, РМЖ T<sub>3a</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>.  
Проведение тонкоигольной биопсии.

Для определения стадии онкологического заболевания и оценки распространённости патологического процесса мы провели рентгенографию грудной клетки и УЗИ-диагностику органов брюшной полости.

*Ультразвуковое исследование:* при исследовании печени, почек и других органов брюшной полости признаков отдаленного метастазирования обнаружено не было.

*Рентгенологическое исследование легких:* при рентгенографии пациента в правой и левой латеральной и вентро-дорсальной проекциях признаков отдаленного метастазирования не обнаружено (Рисунки 3.15 а и б).



а)

б)

Рисунок 3.15 – Пациент № 35 Даша, 15 лет, РМЖ  $T_{3a}N_0M_0$ .

а) Рентгенография легких в правой латеральной проекции

б) Рентгенография легких в вентро-дорсальной проекции

По результатам клинического осмотра, рентгенологического и ультразвукового исследований был поставлен клинический диагноз – рак молочной железы,  $T_{3b}N_0M_0$ .

*Цитологическое исследование:* при микроскопическом исследовании материала тонкоигольной биопсии был обнаружен высокий цитоз однотипных клеток округлой формы расположенных в ацинарных скоплениях, в цитоплазме присутствуют вакуоли с выраженными признаками атипии –

умеренный анизоцитоз и умеренный анизокариоз, наличие 1–2 нуклеол, грубый хроматин ядра.

*Гистология:* в дальнейшем мы получили данные гистологического исследования, что позволило поставить окончательный диагноз – Умеренно дифференцированная тубулярная аденокарцинома молочной железы (Рисунок 3.16).

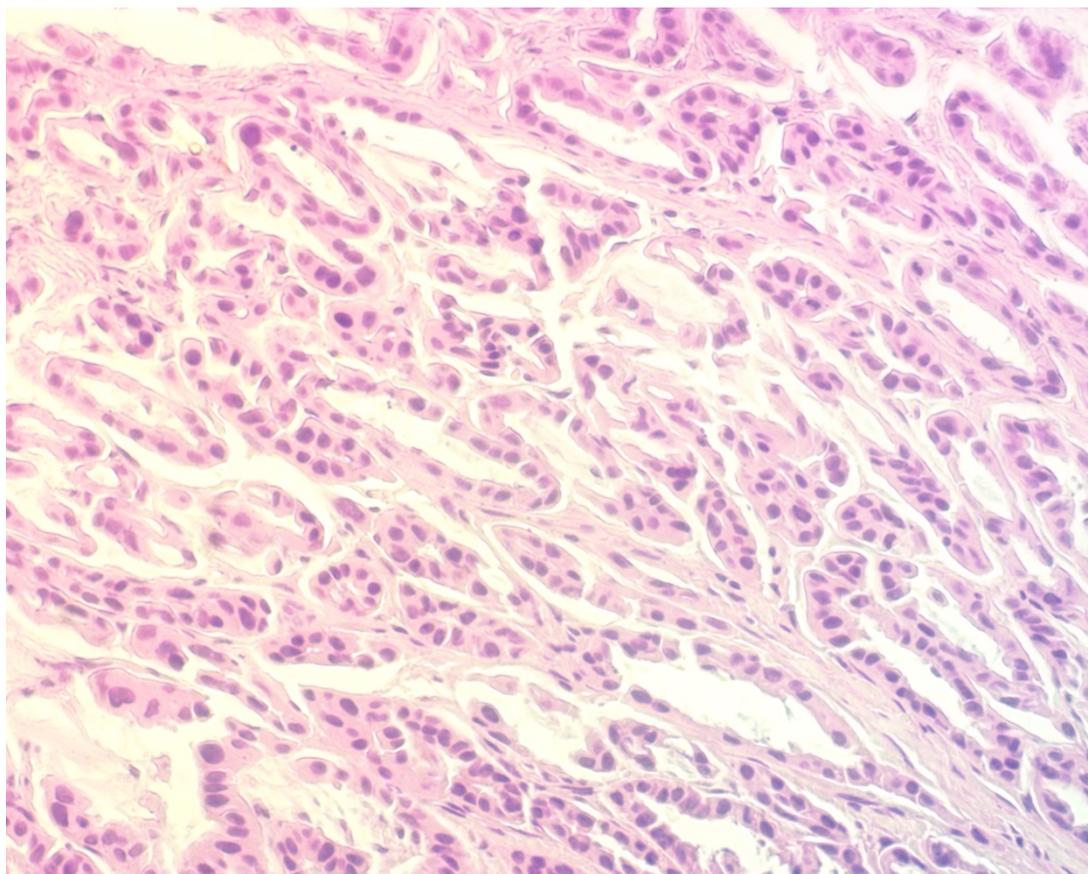


Рисунок 3.16 – Пациент № 35 Даша, 15 лет, РМЖ T<sub>3a</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>  
Умеренно дифференцированная тубулярная аденокарцинома,  
окраска Гематоксилин-Эозин, ув x400.

*Исследование показателей крови:*

В общеклиническом анализе крови до ФДТ зарегистрировано повышение уровня лейкоцитов –  $27,2 \times 10^9/\text{л}$  ↑ (норма  $5,0\text{--}17,0 \times 10^9/\text{л}$ ), снижение количества эритроцитов –  $4,02 \times 10^{12}/\text{л}$  ↓ (норма  $6,1\text{--}11,9 \times 10^{12}/\text{л}$ ), гемоглобина – 68 г/л ↓ (при норме 80–150 г/л), гематокрита – 20,3 % ↓ (при норме 33–45 %). СОЭ – 34 мм/ч ↑ (при норме 2–12 мм/ч). Отмечено повешение уровня сегментоядерных нейтрофилов – 84 % (при норме 35–72 %) и снижение

количества лимфоцитов – 14 % (при норме 20–55 %). В биохимических показателях крови зарегистрировано повышение уровня АСТ – 63,1 Ед/л ↑ (при норме 9–45 Ед/л). Общий белок – 84 г/л ↑ (при норме 54–77 г/л). Отмечено повышение уровня ЛДГ – 494 Ед/л ↑ (при норме 35–250 Ед/л) и снижение уровня глюкозы – 3,13 ммоль/л ↓ (при норме 3,3 – 6,3 ммоль/л). Остальные параметры находились в пределах нормы (Таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Общеклинический анализ крови пациент № 35 Даша, 15 лет, РМЖ T<sub>3a</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>

Параметр	Ед. измерения	До лечения	После лечения	Значения нормы (Ref. range) для кошек
Лейкоциты	10 <sup>9</sup> /л	27,2 ↑	23,1 ↑	5,0-17
Эритроциты	10 <sup>12</sup> /л	4,02 ↓	4,28 ↓	6,1-11,9
Гемоглобин	г/л	68 ↓	72 ↓	80-150
Гематокрит	%	20,3 ↓	23 ↓	33-45
Тромбоциты	10 <sup>9</sup> /л	269	253	175-600
СОЭ	мм/ч	34 ↑	29 ↑	2-12
Базофилы	%	0	0	0
Эозинофилы	%	0	0	0-4
Миелоциты	%	0	0	0
Метамиелоциты	%	0	0	0
Палочкоядерные	%	1	4 ↑	0 – 3
Сегментоядерные	%	84 ↑	85 ↑	35 – 72
Лимфоциты	%	14 ↓	10 ↓	20 – 55
Моноциты	%	1	1	1 – 5

После проведения ФДТ в ОКА крови отмечалось повышение уровня лейкоцитов – 23,1x10<sup>9</sup>/л ↑ (при норме 5,0–17,0x10<sup>9</sup>/л), снижение количества эритроцитов – 4,28x10<sup>12</sup>/л ↓ (норма составляет 6,1–11,9x10<sup>12</sup>/л), снижение гемоглобина – 72 г/л ↓ (при норме 80–150 г/л) и снижение гематокрита – 23 % ↓ (при норме 33–45 %). СОЭ – 29 мм/ч ↑ (при норме 2–12 мм/ч). В лейкограмме было отмечено увеличение количества сегментоядерных нейтрофилов – 85 % ↑ (при норме 35–72 %) и палочкоядерных нейтрофилов – 4 % ↑ (при норме 0–3 %), а также отмечалось снижение уровня лимфоцитов – 16 % ↓ (при норме 20–55 %). В БХА крови было обнаружено повышение уровня ЛДГ – 512 Ед/л ↑ (при норме 35–250 Ед/л) и амилазы – 1056 Ед/л ↑ (при норме 500–1200 Ед/л), также зарегистрировано повышение уровня АСТ – 65,8 Ед/л ↑ (при норме 9–

45 Ед/л) и повышение общего белка – 82,1 г/л ↑ (при норме 54–77 г/л). Остальные показатели крови находились в пределах нормальных значений (Таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Биохимия крови пациента № 35 Даша, 15 лет, РМЖ T<sub>3a</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>

Параметр	Ед. измерения	До лечения	После лечения	Значения нормы (Ref. range) для кошек
Глюкоза	ммоль/л	3,13 ↓	3,34	3,3 – 6,3
Креатинин	нмоль/л	89,9	105	70-165
Мочевина	ммоль/л	8,6	8,9	5,4 – 12,1
АСТ	Ед/л	63,1 ↑	65,8 ↑	9-45
АЛТ	Ед/л	28,1	34	8 – 55
Белок общий	г/л	84 ↑	82,1 ↑	54-77
ЛДГ	Ед/л	494 ↑	512 ↑	35-250
Амилаза	Ед/л	693	1056	500-1200
Щелочная фосфатаза	Ед/л	34	46	5-55
Билирубин прямой	ммоль/л	2,1	1,9	0,0 – 5,5
Билирубин общий	ммоль/л	9,3	7,4	2,0 – 10,0
ГГТ	Ед/л	4,1	5,2	0 – 8

Затем пациенту № 35 провели сеанс фотодинамической терапии с применением фотосенсибилизатора «Фотодитазин».

Больному животному был установлен катетер внутривенный канюля с портом 22G в переднюю подкожную вену предплечья (*V. cephalica*) по методике, описанной ранее. При помощи инфузомата Zoomed IP–21 мы вводили внутривенно фотосенсибилизатор «Фотодитазин», предварительно разведенный в 0,9 % растворе натрия хлорида 1:10, из расчета 1 мг/кг. Индивидуальная доза для данного животного составила 3,3 мг или 0,7 мл раствора «Фотодитазина», время инфузии составляло 20 минут (Рисунок 3.17). После этого животное поместили в затемненное помещение и в течение 3 часов наблюдали накопление ФС в ткани опухоли.

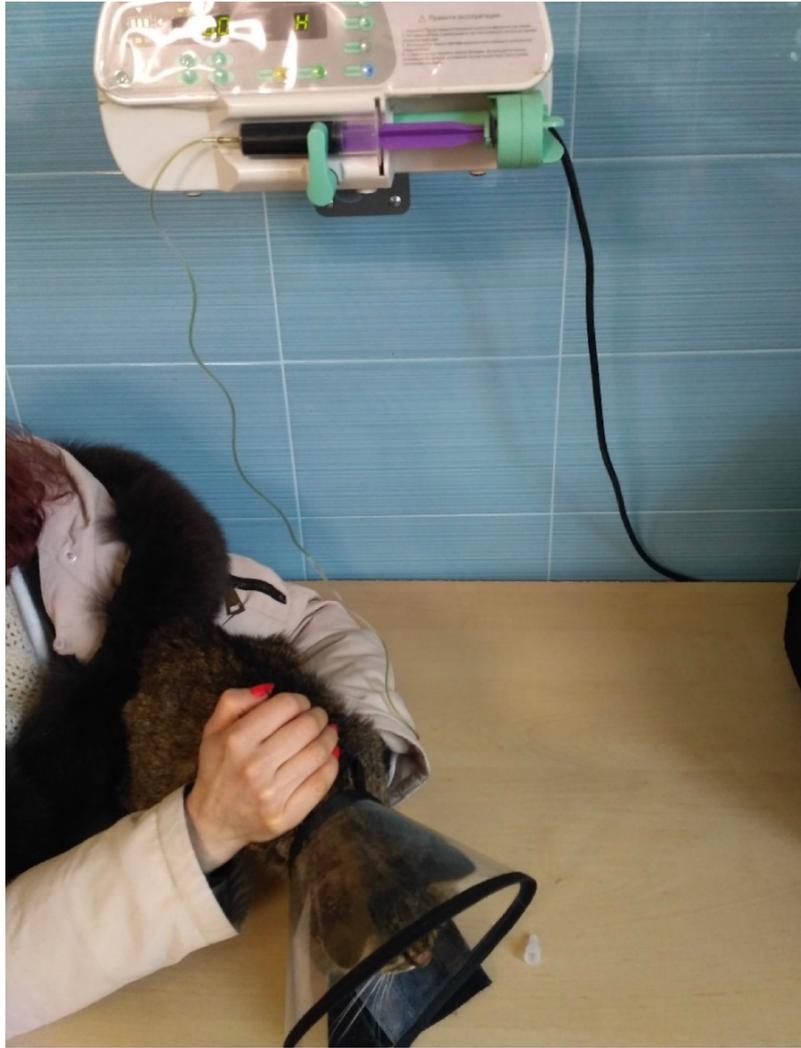


Рисунок 3.17 – Пациент № 35 Даша, 15 лет, РМЖ T<sub>3a</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>  
Внутривенная инфузия фотосенсибилизатора «Фотодитазин»

Затем животное уложили в положение лежа на боку так, чтобы опухоль хорошо визуализировалась и провели облучение зоны опухоли с помощью световода для наружного облучения, располагая его таким образом, чтобы луч лазера был наведен перпендикулярно к опухоли. Диаметр светового пятна составлял 8 см. С целью облучить возможные микроскопические опухолевые очаги облучение проводили с захватом окружающей опухоль здоровой ткани (Рисунок 3.18).



Рисунок 3.18 – Пациент № 35 Даша, 15 лет, РМЖ T<sub>3a</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>  
Проведение ФДТ

Доза лазерного излучения составила 400 Дж/см<sup>2</sup>, выходная мощность лазерного излучения – 1,5 Вт, плотность мощности 0,03 Вт/см<sup>2</sup>.

После облучения поверхность кожи над опухолью и область эрозии опухоли стали более гиперемированы, экссудация снизилась.

*Осмотр животного через 3 дня после ФДТ:* состояние хорошее, активность умеренная, T°=39,1°C, аппетит умеренный, небольшая болезненность при пальпации новообразования, которое гиперемировано и несколько отечно.

*Осмотр животного через 7 дней после ФДТ:* животное умеренно активно, самочувствие хорошее, болезненность в области расположения опухоли снизилась, T°=39,3°C. При осмотре был обнаружен выраженный некроз опухолевых тканей с гиперемией по периферии. Также было отмечено уменьшение на 20–30 % объема опухоли, что можно характеризовать, как

частичную регрессию. Владельцам было рекомендовано проводить обработку зоны опухоли хлоргексидином два раза в день (Рисунок 3.19).



Рисунок 3.19 – Пациент № 35 Даша, 15 лет, РМЖ T<sub>3a</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>  
Осмотр животного через 7 дней после проведения ФДТ

*Осмотр животного через 12 дней после ФДТ:* животное активно, самочувствие хорошее, болезненность в области расположения опухоли отсутствовала, T°=38,9°C. При осмотре было отмечено уменьшение объема опухоли на 40–50 % от изначального размера, что также можно было характеризовать как частичную регрессию. Некроз опухолевых тканей отделился, под ним открылась бледно-розовая ткань. Данному животному было рекомендовано провести повторный сеанс фотодинамической терапии.

### **3.7 Побочные эффекты после применяя фотодинамической терапии**

1. Применяемый нами фотосенсибилизатор «Фотодитазин» обладает высокой селективностью накопления в раковых клетках, но при этом имеет минимальное время задержки в окружающих здоровых тканях. В процессе

проведения фотодинамической терапии нами не было выявлено ни реакций на внутривенное введение фотосенсибилизатора, ни кожной фототоксичности.

2. При соблюдении режима проведения ФТД, в опухоли подвергшейся облучению развиваются высокотоксичные фотодинамические реакции, которые приводят к повреждению раковых клеток. При этом соседние, здоровые клетки, сохраняются неповрежденными.

3. При проведении лабораторных исследований крови (общий анализ крови, биохимический анализ крови) показатели до проведения лечения и после применения фотодинамической терапии существенно не менялись.

### **3.8 Ультраструктурные изменения клеток рака молочной железы под влиянием фотодинамической терапии**

Нами было проведено электронное микроскопическое исследование клеток рака молочной железы до фотодинамической терапии и через 30 минут после фотодинамической терапии. Анализ данных осуществлялся с помощью просвечивающегося электронного микроскопа JEOL JEM – 1011 с цифровой камерой ORIUS SC1000W. Материал окрашивали при помощи красителей на основе солей тяжелых металлов по выше указанной методике. По результатам электронной микроскопии было выявлено, что в клетки рака молочной железы до проведения фотодинамической терапии, хорошо визуализировались клеточные стенки, присутствуют выросты – десмосомы, которые осуществляют межклеточный контакт, так же хорошо видны органеллы животной клетки. Мы обнаружили следующие структурные компоненты, характерные для эукариотической клетки– клеточная оболочка в виде структурного образования на периферии клетки, ядро овальной или округлой формы и цитоплазма, так же присутствовали одномембранные органоиды – эндоплазматическая сеть, аппарат Гольджи, лизосомы, вакуоли, двумембранные компоненты - митохондрии и пластиды и немембранные компоненты – рибосомы.

В исследуемых клетках хорошо были выражены признаки злокачественности, просматривался грубый хроматин, в ядрах присутствовало от 1 до 3-х нуклеол, отмечалась малая доля цитоплазмы, значительно было увеличено ядро относительно размеров клетки. Клетки имели разные размеры, а также ядра варьировались по размеру или присутствовало несколько ядер в одной клетке (Рисунок 3.20).

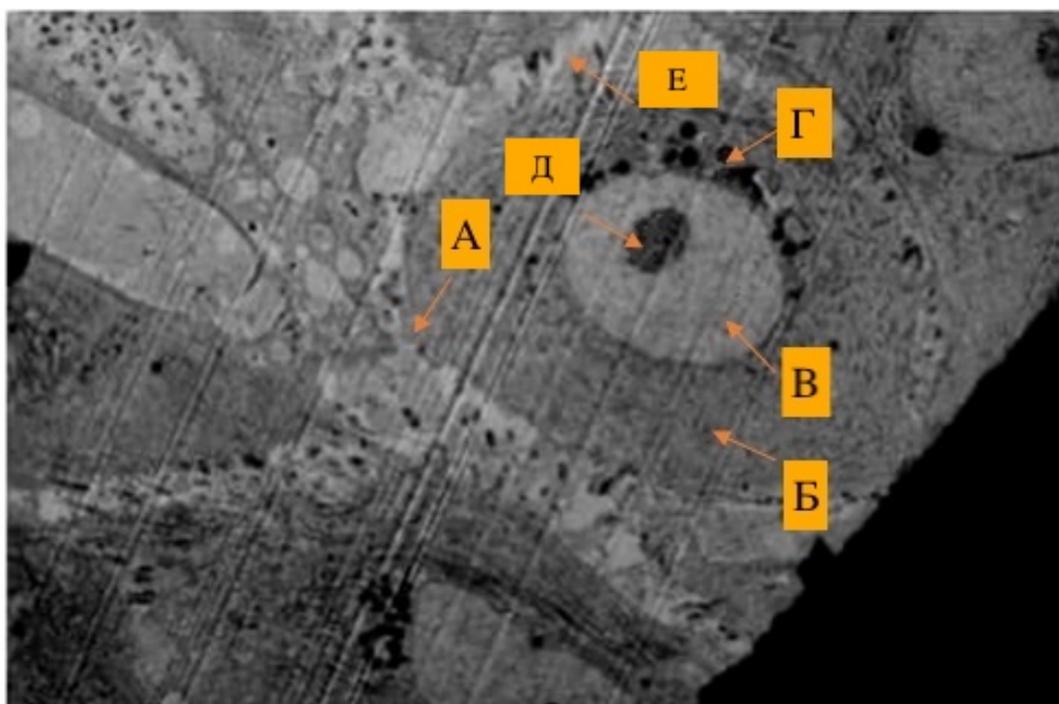


Рисунок 3.20 – Ультраструктура клетки аденокарциномы молочной железы кошки (окраска цитратом свинца, ув. x 3000):

А - клеточная стенка; Б – цитоплазма; В – ядро; Г – артефакт окраски;  
Д – нуклеула; Е - десмосомы

При исследовании клеток рака молочной железы через 30 минут после проведения ФДТ было обнаружено, что большая часть клеток не визуализируется. Присутствуют свободнолежащие скопления клеточных элементов (ядро, митохондрии, рибосомы, комплекс Гольджи, вакуоли) без признаков клеточной стенки. Так же вокруг ядра произошло увеличение количества кератиновых фибрилл (Рисунок 3.21).

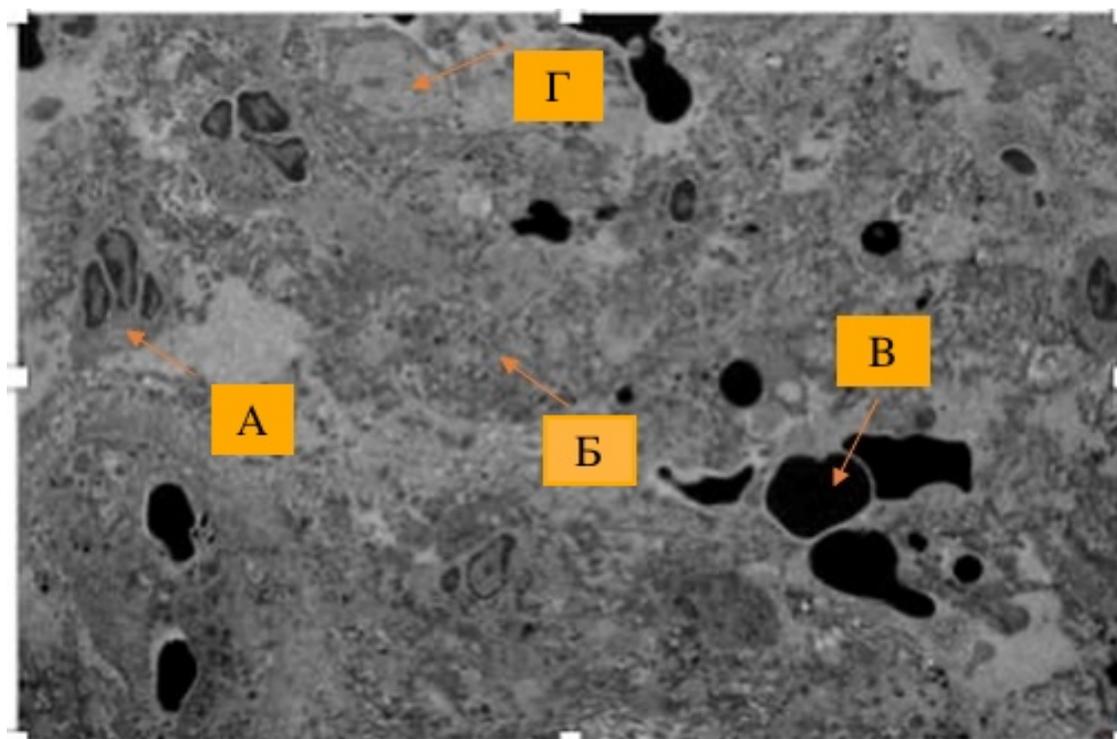


Рисунок 3.21 – Электронная микроскопия аденокарциномы молочной железы кошки через 30 минут после фотодинамической терапии (окраска цитратом свинца, ув. x 3000):

А- сегментоядерный нейтрофил; Б – органеллы клетки; В – артефакт окраски; Г – ядро

Таким образом, непосредственно после воздействия ФДТ на клетки рака молочной железы происходит разрушение их клеточных стенок. И данный факт может быть связан, с тем что внутри клеточных стенок происходит активное накопление фотосенсибилизатора фотодитазина, с дальнейшим выделением синглетного кислорода, который в свою очередь полностью разрушает клеточные стенки. В результате этого происходит цитотоксический эффект при фотодинамической терапии рака молочной железы.

### **3.9 Сравнение основных показателей крови до и после применения фотодинамической терапии**

В ходе исследования у животных экспериментальной группы проводился забор проб крови (по выше указанной методике) для общего и биохимического исследований крови. У исследуемых кошек кровь брали до

проведения лечения методом фотодинамической терапии и после проведения ФДТ спустя двое суток.

С целью изучения влияния ФТД на показатели крови из экспериментальной группы было выбрано случайным образом 15 кошек, показатели крови которых приведены в Таблицах 3.13 и 3.14.

Таблица 3.13 – Показатели общего анализа крови и биохимического анализа крови у животных экспериментальной группы до проведения фотодинамической терапии

Кошки	Маня 9 лет	Мэри 13 лет	Мурка 11 лет	Шампаня 15 лет	Поля 14 лет	Рита 16 лет	София 12 лет	Иззи 14 лет	Милка 15 лет	Вера 12 лет	София 8 лет	Василиса 15 лет	Роза 12 лет	Даша 15 лет	Рыжулька 11 лет	Норма
	№ 3	№ 6	№ 7	№ 11	№ 12	№ 14	№ 15	№ 24	№ 26	№ 30	№ 32	№ 33	№ 34	№ 35	№ 38	
<b>Показатели крови</b>	<b>Общий анализ крови</b>															
Эритроциты, $10^{12}/л$	8,4	8,48	8,3	7,69	9,34	8,88	8,35	6,95	7,45	8,79	8,45	8,32	8,23	4,02↓	7,26	5-10
Гемоглобин, г/л	119	125	153↑	111	167↑	112	70↓	90	156↑	134	131	112	114	68↓	116	80-150
Гематокрит, %	38,7	36,1	40	39,9	36,8	38,7	37,7	37,8	38,8	41,8	42	39	35,1	20,3↓	25	24-45
Лейкоциты, $10^9/л$	8,9	9,7	10,5	20,5↑	11,1	9,0	12,8	9,9	20↑	9,1	25↑	8,8	8,4	27,2↑	10,1	5,5-19,5
Палочкоядерные нейтрофилы, %	3	0	0	0	1	0	3	1	2	0	0	1	1	1	3	0-3
Сегментоядерные нейтрофилы, %	63,9	53	80↑	56	66	70,6	69	71,4	71,9	83↑	61	65	57	84↑	72	35-75
Эозинофилы, %	0↓	0↓	2	2	0↓	0↓	1↓	4	5	0↓		1↓	3	0↓	6	2-12
Моноциты, %	3,1	0	2,8	2,9	3	1	3,2	2,7	1	3	1	2	2	1	1	0-4
Лимфоциты, %	27,7	47	30,1	28,7	15,1↓	20,1	28,9	30,3	26,9	33,1	37,3	16,1↓	21,8	14↓	22,8	20-55
Тромбоциты, $10^9/л$	298	154↓	320,1	272,6	189↓	302	275	295	333	213	267	298	305	269	317	200-600
СОЭ, мм/ч	12↑	10↑	7↑	11↑	8↑	27↑	30↑	28↑	13↑	17↑	22↑	16↑	7↑	34↑	18↑	0-5
<b>Показатели крови</b>	<b>Биохимический анализ крови</b>															<b>Норма</b>
Мочевина, ммоль/л	9,6	9,5	11,2	10,4	9,6	6,3	10,6	9,7	10,2	8,8	7,6	6,2	9,3	8,6	9,5	5,40-12,10
Креатинин, нмоль/л	142,9	141,9	90,1	77,9	167↑	153,1	145,1	172↑	136,9	133,6	190↑	135,5	96,8	89,9	152,9	70,00-165,00
АСТ, ед/л	28,8	31,5	30,8	33,8	28,9	26,7	48,5↑	49,4↑	50,7↑	25,6	37,8	43,4	34,5	63,1↑	35,6	9,0-45,0
АЛТ, ед/л	55,2	51,4	88,3↑	53,9	50,1	45,9	44,5	59,2	75↑	60,8↑	64,8↑	70,1↑	59,2	28,1	73,8↑	8,0-60,0
Глюкоза, ммоль/л	5,4	6,1	7,3↑	4,9	5,3	10,1↑	3,1↓	7,3↑	5,2	4,1	7,4↑	3,4	4	3,13↓	5,9	3,30-6,30

Окончание Таблицы 3.13

Кошки	Маня 9 лет	Мэри 13 лет	Мурка 11 лет	Шампаня 15 лет	Поля 14 лет	Рита 16 лет	София 12 лет	Иззи 14 лет	Милка 15 лет	Вера 12 лет	София 8 лет	Василиса 15 лет	Роза 12 лет	Даша 15 лет	Рыжуха 11 лет	Норма
	№ 3	№ 6	№ 7	№ 11	№ 12	№ 14	№ 15	№ 24	№ 26	№ 30	№ 32	№ 33	№ 34	№ 35	№ 38	
<b>Показатели крови</b>	<b>Биохимический анализ крови</b>															
ЩФ, ед/л	47,9	48,5	58↑	42,6	44,9	52,6	51,4	47,4	55,9↑	59↑	50,2	49,3	43,4	34	51,9	5,0-55,0
Альбумин, г/л	28,1	25,9	43↑	32,4	25,6	30,1	28,9	31,7	29,8	34,5	29,4	34,7	35,6	36,2	32,4	24,0-38,0
Общий белок, г/л	66,6	67,9	67,2	68,9	69,4	65	65,7	69,7	83,6↑	93,2↑	87↑	65,3	80,2↑	84↑	62,3	54,0-79,0
Амилаза общая, ед/л	1013,4	1018,1	1117,7	1097,8	819,4	907,9	895,0	1189,1	873,3	672,9	674	873	764	693	765	500,0-1200,0
Билирубин общий, ммоль/л	5,1	5,0	5	3,5	4	2,6	3,9	1,4	3,7	4,7	3,8	2,1	2,9	9,3	3,1	0,00-12,00
Билирубин прямой, ммоль/л	3,2	2,6	2,2	2,9	3,1	3,6	3,5	5,79↑	5,1	3,9	2,9	2,9	5,2	2,1	6,9↑	0,00-5,50

Таблица 3.14 – Показатели общего анализа крови и биохимического анализа крови у животных экспериментальной группы после проведение фотодинамической терапии

Кошки	Мая 9 лет	Мэри 13 лет	Мурка 11 лет	Шампаня 15 лет	Поля 14 лет	Рита 16 лет	София 12 лет	Иззи 14 лет	Милка 15 лет	Вера 12 лет	София 8 лет	Василиса 15 лет	Роза 12 лет	Даша 15 лет	Рыжуха 11 лет	Норма
	№ 3	№ 6	№ 7	№ 11	№ 12	№ 14	№ 15	№ 24	№ 26	№ 30	№ 32	№ 33	№ 34	№ 35	№ 38	
<b>Показатель крови</b>	<b>Общий анализ крови</b>															<b>Норма</b>
Эритроциты, $10^{12}/л$	8,80	8,33	8,8	7,9	9,94	8,2	8,15	7,2	7,1	8,79	8,23	8,58	7,3	4,28	6,26	5-10
Гемоглобин, г/л	125	117	155↑	119	151↑	117	81	89	145	126	120	119	111	72↓	126	80-150
Гематокрит, %	36,7	35,4	38,9	39,5	37,1	34,7	36,1	38,2	37,5	38,1	39,1	37,7	36	23↓	25,7	24-45
Лейкоциты, $10^9/л$	8,3	9,8	11,9	19,1	12,9	11,6	11,1	8,9	19,1	10,9	24↑	9,9	7,7	23,1↑	10	5,5-19,5
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2	0	0	0	0	0	2	1	3	0	1	1	1	4↑	2	0-3
Сегментоядерные нейтрофилы, %	65,1	55	78↑	54	67	68,3	69,4	70,4	68,9	81↑	64	61,7	58,8	85↑	70,6	35-75
Эозинофилы, %	1↓	2	4	3	0	0↓	1↓	4	3	0↓	2	1↓	3	0	4	2-12
Моноциты, %	2,8	1	2,6	3,3	2,8	1,4	2,8	2,2	1,1	3,2	0,42	2,4	1,6	1	1	0-4
Лимфоциты, %	27	45,5	29,1	29,3	17↓	21,6	29,9	28,5	24,6	30,1	36,7	19,1↓	22,9	10↓	22,9	20-55
Тромбоциты, $10^9/л$	285	195↓	305,8	275,9	211	289	279	313	365	189	299	288	324	253	319	200-600
СОЭ, мм/ч	7↑	9↑	10↑	7↑	11↑	22↑	18↑	20↑	14↑	13↑	19↑	17↑	6↑	29↑	15↑	0-5
<b>Показатель крови</b>	<b>Биохимический анализ крови</b>															<b>Норма</b>
Мочевина, ммоль/л	9,18	8,5	11,9	9,5	8,6	7,2	10,2	10,1	9,2	9,1	7,9	7,1	8,1	9,0	9,2	5,40-12,10
Креатинин, нмоль/л	152,9	131,8	99,6	79,1	154,8	125,1	150,7	163,2	131,9	123,6	167↑	137,5	101,8	105	150,3	70,00-165,00
АСТ, ед/л	30,1	29,5	33,8	28,8	29,3	28,1	45,5↑	47,2↑	49,7↑	22,4	38,1	42,9	33,1	62,8↑	31,6	9,0-45,0
АЛТ, ед/л	49,5	53,1	83↑	51,1	47,4	49,1	42,1	54,9	71,2↑	54,1	59,1	70,3↑	59	34	72,8↑	8,0-60,0
Глюкоза, ммоль/л	5,1	5,9	7↑	5,1	4,9	9,9↑	3,3	7,4↑	5,1	4,6	7,1↑	3,7	4,3	3,34	5,7	3,30-6,30

Окончание Таблицы 3.14

Кошки	Маня 9 лет	Мэри 13 лет	Мурка 11 лет	Шампаня 15 лет	Поля 14 лет	Рита 16 лет	Соня 12 лет	Иззи 14 лет	Милка 15 лет	Вера 12 лет	София 8 лет	Василиса 15 лет	Роза 12 лет	Даша 15 лет	Рыжуха 11 лет	Норма
	№ 3	№ 6	№ 7	№ 11	№ 12	№ 14	№ 15	№ 24	№ 26	№ 30	№ 32	№ 33	№ 34	№ 35	№ 38	
<b>Показатель крови</b>	<b>Биохимический анализ крови</b>															
ЩФ, ед/л	48,2	47,9	53,8↑	40,4	42,5	51,8	50,2	49,1	52,9	57↑	49,1	46,9	41,3	46	53,2	5,0-55,0
Альбумин, г/л	26,6	26,5	40,1↑	34,1	24,3	32	29,1	29,3	28,9	30,8	31,1	32,1	32,1	31,6	32,1	24,0-38,0
Общий белок, г/л	67,9	66,9	67,9	66,7	71,1	65,1	65	69	82,1↑	93↑	87,1↑	66,4	78,9	82,1↑	63,5	54,0-79,0
Амилаза общая, ед/л	1015,9	1098,9	1098	1117,9	987,1	1111,7	856,0	1045,3	902,1	696,3	765,1	807,1	798,1	1056	890,1	500,0-1200,0
Билирубин общий, ммоль/л	5,0	5,4	5	3,9	3,6	3	4,2	1,8	3,6	4,5	3,9	2,4	3,2	7,4	3,4	0,00-12,00
Билирубин прямой, ммоль/л	3,1	2,7	2	2,8	3,3	3,4	3,7	5,4	4,7	3,9	2,9	2,8	5,3	1,9	6,5↑	0,00-5,50

В Таблице 3.15 представлено сравнение основных показателей ОАК и БХА кошек экспериментальной группы до проведения ФДТ и после. С помощью программы «STATISTICA 10», нами было получено значения стандартных отклонений каждого показателя крови для оценки разброса значений отклонений от их средней величины. В столбцах 2 и 3 Таблицы 3.15 представлены данные в формате:

$$M \pm Sd, \quad (1)$$

где  $M$  – среднее арифметическое показателя крови, взятых у пятнадцати кошек разного возраста и разных пород;

$Sd$  – стандартное (среднеквадратическое) отклонение.

Также с помощью статистических методов в программе «STATISTICA 10», мы определили являются ли полученные показатели крови до лечения и после лечения с помощью ФДТ зависимыми. Для этого мы воспользовались  $t$ -критерием Стьюдента для определения уровня значимости ( $p$ ).

Для выполнения расчетов мы приняли следующие гипотезы:

1. нулевая гипотеза, где  $H_0$  – показатели крови до проведения ФДТ и после взаимосвязаны. При этом уровень значимости ( $p$ -уровень) должен быть достаточным и равняться 5% ( $p=0,05$ ). Следовательно при  $p \leq 0,05$  результаты анализов статистически значимы, между ними есть взаимосвязь, и нулевая гипотеза подтверждается.

2. гипотеза  $H_1$  – показатели крови до проведения ФДТ и после не взаимосвязаны. При этом уровень значимости  $p$  должен быть больше 0,05 ( $p > 0,05$ ). При данной гипотезе результаты анализов статистически не значимы, взаимосвязи между ними нет.

Расчеты  $t$ -критерия и уровня значимости ( $p$ ) выполнены с помощью персонального компьютера в программе «STATISTICA 10», результаты занесены в столбец 5 Таблицы 3.15. Исходя из полученных данных видно, что для всех показателей крови  $p > 0,05$ , следовательно взаимосвязи между анализом крови до проведения лечения и после нет. Отсюда можно сделать

вывод, что ФДТ не оказывает негативного влияния на показатели крови, данный метод лечения является безопасным

Таблица 3.15 – Показатели общих и биохимических анализов крови 15 кошек до и после фотодинамической терапии

Показатель крови	До ФДТ	После ФДТ	Референсные значения для кошек	Уровень значимости (p)
1	2	3	4	5
<b>Общий анализ крови</b>				
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	7,93±1,25	7,86±1,33	5-10	0,883
Гемоглобин, г/л	118,53±28,37	118,20±23,52	80-150	0,972
Гематокрит, %	36,51±5,97	35,58±4,78	24-45	0,641
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	13,40±6,40	13,22±5,37	5,5-19,5	0,934
Палочкоядерные нейтрофилы, %	1,07±0,86	1,13±0,75	0-3	0,880
Сегментоядерные нейтрофилы, %	68,25±9,42	67,81±8,81	35-75	0,896
Эозинофилы, %	1,60±2,03	1,87±1,55	2-12	0,689
Моноциты, %	1,98±1,06	1,97±0,94	0-4	0,988
Лимфоциты, %	26,66±8,83	26,28±8,36	20-55	0,904
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	273,85±50,86	279,38±49,26	200-600	0,764
СОЭ, мм/ч	17,33±8,91	14,47±6,47	0-5	0,322
<b>Биохимический анализ крови</b>				
Мочевина, ммоль/л	9,14±1,45	8,96±1,22	5,40-12,10	0,754
Креатинин, нмоль/л	135,04±32,79	131,62±26,02	70,00-165,00	0,754
АСТ, ед/л	37,94±10,82	36,86±10,74	9,0-45,0	0,786
АЛТ, ед/л	58,69±14,65	56,71±12,92	8,0-60,0	0,699
Глюкоза, ммоль/л	5,51±1,93	5,50±1,77	3,30-6,30	0,985
ЩФ, ед/л	49,13±6,41	48,69±4,77	5,0-55,0	0,830
Альбумин, г/л	31,89±4,50	30,71±3,70	24,0-38,0	0,442
Общий белок, г/л	73,07±9,72	72,85±9,29	54,0-79,0	0,950
Амилаза общая, ед/л	891,57±166,06	949,71±141,73	500,0-1200,0	0,311
Билирубин общий, ммоль/л	4,01±1,82	4,02±1,35	0,00-12,00	0,982
Билирубин прямой, ммоль/л	3,73±1,40	3,63±1,32	0,00-5,50	0,843

#### 4 . Обсуждение результатов собственных исследований

I стадия онкологического процесса была выявлена в двух исследуемых группах, и по результатам исследования мы получили следующие данные:

1) в контрольной группе № 2 у одной кошки (50 %) на протяжении 12 месяцев отмечалась ПР, а у второй исследуемой кошки (50 %) через 4 месяца после окончания лечения были обнаружены метастазы в мочевом пузыре, что привело к летальному исходу,

2) в экспериментальной группе у трех кошек (100 %) на протяжении 12 месяцев отмечалась ПР, летальных исходов в данной группе животных не наблюдалось (Таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Сравнительная оценка эффективности лечения групп с I стадией онкологического процесса

<b>I стадия онкологического процесса</b>	
Контрольная группа №2 2 особи	Экспериментальная группа 3 особи
<b>Медиана наблюдения</b>	
12 месяцев	12 месяцев
Полная регрессия – 1 кошка (50 %)	Полная регрессия – 3 кошки (100 %)
Летальный исход через 4 месяца – 1 кошка (50 %)	Летальный исход – 0 кошек (0 %)

II стадия онкологического процесса была выявлена в двух исследуемых группах, и по результатам исследования мы получили следующие данные:

1) в контрольной группе № 2 у двух кошек (100 %) на протяжении 11 месяцев отмечалась ПР. Летальных исходов в данной группе выявлено не было.

2) в экспериментальной группе у восьми кошек (62 %) на протяжении 11 месяцев отмечалась ПР, у пяти кошек (38 %) – ЧР, объективный ответ на лечение составил 100 %. Летальных исходов у животных выявлено не было (Таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Сравнительная оценка эффективности лечения групп со II стадией онкологического процесса

<b>II стадия онкологического процесса</b>	
Контрольная группа № 2 2 особи	Экспериментальная группа 13 особей
<b>Медиана наблюдения</b>	
11 месяцев	11 месяцев
Полная регрессия – 2 кошки (100 %)	Полная регрессия – 8 кошек (62 %)
	Частичная регрессия – 5 кошек (38 %)
	Летальный исход – 0 кошек (0 %)
	Объективный ответ на лечение – 100 %

III стадия онкологического процесса была выявлена у трех исследуемых групп, и по результатам исследования мы получили следующие данные:

1) в контрольной группе № 1 спустя 9 месяцев после исследования была выявлена 100 % летальность исследуемых животных;

2) в контрольной группе № 2 у четырех кошек (67 %) на протяжении 11 месяцев отмечалась ПР, а у двух кошек через месяц после окончания лечения были обнаружены метастазы в легких, что привело к летальному исходу;

3) в экспериментальной группе у четырех кошек (45 %) на протяжении 11 месяцев отмечалась ПР, у трех кошек (33 %) – ЧР, у двух кошек (22 %) – СТ, объективный ответ на лечение составил 78 %. Летальных исходов у животных выявлено не было (Таблица 3.12).

Таблица 3.12 – Сравнительная оценка эффективности лечения групп с III стадией онкологического процесса

<b>III стадия онкологического процесса</b>		
Контрольная группа № 1 5 особей	Контрольная группа № 2 6 особей	Экспериментальная группа 9 особей
<b>Медиана наблюдения</b>		
9 месяцев	11 месяцев	11 месяцев
Летальный исход спустя 9 месяцев у всех животных данной группы (100 %)	Полная регрессия – 4 кошки (67 %)	Полная регрессия – 4 кошки (45 %)
	Летальный исход – 2 кошки (33 %)	Частичная регрессия – 3 кошки (33 %)
		Стабилизация болезни – 2 кошки (22 %)
		Летальный исход – 0 кошек (0 %)
		Объективный ответ – 78 %

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Внедрена в клиническую ветеринарную практику методика фотодинамической терапии рака молочной железы у кошек с фотосенсибилизатором хлоринового ряда «Фотодитазин». Фотосенсибилизатор вводился в дозе 0,8-1 мг/кг. Предварительно необходимое количество препарата разводили в растворе натрия хлорида 1:10. Через 3 часа после накопления ФС в опухоли, проводилось облучение зоны опухоли когерентным лазерным излучением с длиной волны  $660\pm 2$  нм в красной области спектра, мощностью 1-1,5 Вт и с дозой лазерного излучения  $300 \text{ Дж/см}^2$ .

2. При анализе результатов диагностического исследования по породному показателю было выявлено, что к нам поступили следующие породы кошек: метисы – 35 кошек (62 %); британская порода – 6 кошек (11 %); сибирская порода – 6 кошек (11 %); персидская порода – 3 кошки (5 %); сиамская порода – 3 кошки (5 %); шотландская вислоухая – 2 кошки (4 %); русская голубая порода – 1 кошка (2 %). При анализе возрастного показателя в возрастной группе от 9 до 13 лет – 25 кошек (45 %), в группе от 14 лет и старше – 22 кошки (39 %) и в группе до 8 лет – 9 кошек (16 %). При анализе статистических данных по стадиям заболевания по классификации TNM было определено, с I стадией злокачественного процесса – 9 кошек (16 %); со II стадией – 22 кошки (39 %); с III стадией – 22 кошки (39 %); с IV стадией – 3 кошки (6 %).

3. Установлено, что при лечении I стадии рака молочной железы с помощью фотодинамической терапии полная регрессия составила 100 %, время наблюдения – 12 месяцев. При лечении II стадии полная регрессия составила 62%, частичная регрессия – 38 %, объективный ответ – 100 %, время наблюдения – 11 месяцев. При лечении III стадии полная регрессия составила 45 %, частичная регрессия – 33 %, стабилизация заболевания – 22 %, объективный ответ составил 78 %, время наблюдения 11 месяцев.

4. Доказано, что при использовании фотодинамической терапии для лечения рака молочной железы у кошек не было обнаружено каких-либо побочных эффектов связанных с введением фотосенсибилизатора «Фотодитазин» и с самой фотодинамической терапией. Лабораторные показатели общего и биохимического исследования крови не показали значительных изменений до проведения лечения и после применения фотодинамической терапии.

5. У животных контрольной группы № 1 в отсутствие лечения состояние здоровья ухудшилось. В интервале от 6 до 9 месяцев у всех животных данной группы наступил летальный исход от метастазирования и прогрессирования онкологического процесса, медиана жизни в данной группе составляла 7 месяцев. Так же были получены результаты при лечении животных с помощью хирургического вмешательства в комбинации с химиотерапией (контрольная группа № 2), на наш взгляд применение данного метода наиболее оправданно при лечении II и III стадии онкологического процесса. При анализе данного метода у животных продолжительность жизни составляет от 1 до 12 и более месяцев, а так же были выявлены летальные исходы, медиана жизни составила 12,5 месяцев.

Применение фотодинамической терапии эффективно при лечении, как I и II, так и III стадии онкологического процесса. Фотодинамическая терапия имеет большой потенциал в лечении рака молочной железы. Медиана продолжительность жизни в экспериментальной группе составляет 11 месяцев, летальных исходов выявлено не было. Данный метод с успехом можно применять для лечения злокачественных опухолей молочной железы, как самостоятельную методику, особенно при наличии противопоказаний к другим методам лечения.

6. При проведение электронного микроскопического исследования раковых клеток молочной железы кошек после непосредственного применения фотодинамической терапии у всех животных (100 % случаев) было отмечено разрушение клеточных стенок. Это происходит в связи с

активным накоплением фотосенсибилизатора в клеточных стенках и с дальнейшим выделением синглетного кислорода, который полностью разрушает их структуру.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Андреева, В.Д. Электронная микроскопия материалов: Учебное пособие / В.Д. Андреева, И.И. Горшков. — СПб.: Изд-во Политехн. ун-та, 2016. — 139 с.
2. Барр, Ф. Ультразвуковая диагностика заболеваний собак и кошек / Ф. Барр – М.: ООО «АКВАРИУМ ПРИНТ». – 2004. – 208 с.
3. Белоногов, А.В. Фотодинамическая терапия при лечении рецидивов базально-клеточного рака кожи / А.В. Белоногов, В.Г. Лалетин, Е.А. Осипова // Acta Biomedica Scientifica. – 2014. - №3 – С. 19-24.
4. Блохин, Н. Н. Клиническая онкология / Н.Н. Блохин, Б.Б. Петерсон – М., 1979. – 262 с.
5. Болотов, В.Ц. Использование метода цитологического исследования в диагностике опухолей у собак / В.Ц. Болотов, С.П. Ханхасыков // Казань, Ветеринарная медицина домашних животных: Сборник статей. Вып. 5, 2008. – С. 49-51.
6. Большая Медицинская Энциклопедия (БМЭ) [Электронный ресурс]: Паппенгейма методы: под редакцией Петровского Б.В., 3-е издание, Т.18. URL: [https://бмэ.орг/index.php/ПАППЕНГЕЙМА\\_МЕТОДЫ](https://бмэ.орг/index.php/ПАППЕНГЕЙМА_МЕТОДЫ) (дата обращения: 21. 07. 2020).
7. Булынский, Д.Н. Современные технологии диагностики и лечения рака молочной железы: учеб. пособие / Д.Н. Булынский, Ю.С. Васильев; под ред. С.В. Яйцева. – Челябинск, 2009. – 145 с.
8. Вакуленко, М. Ю. Морфологические формы рака молочной железы у кошек / М.Ю. Вакуленко, В.Ф. Пономарева, А.А. Сергеева М.А. Кулишова // Материалы V межвузовской научно-практической конференции студентов и молодых ученых. «Молодёжь здоровью молодежи». – 2018. - РостГМУ Ростов-на-дону 26 мая 2018. - С. 4-6.
9. Вакуловская, Е.Г. Фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагностика у больных раком молочной железы / Е.Г. Вакуловская, В.П.

Летягин, Е.М. Погодина // Российский биотерапевтический журнал. – 2003. – Т. 4. – № 2. – С. 57–60.

10. Васильев, Д.В. Повышение эффективности фотодинамической терапии опухолей с применением фотодитазина / Д.В. Васильев, А.Н. Стуков // Российский биометрический журнал. – 2003. – Т.2. – №4. – С. 61-66.

11. Волгин, В.Н. Сравнительная характеристика различных видов лечения базально-клеточного рака кожи / В.Н. Волгин, Е.Ф. Странадко, О.В. Тришкина [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2013. – №5. – С. 4-10.

12. Волгин, В.Н. Изучение фармакокинетики фотодитазина при базально-клеточном раке кожи / В.Н. Волгин, Е.Ф. Странадко // Лазерная медицина. – 2011. – Т.15. – Вып. 1. – С. 33-37.

13. Воробьева, О.В. Сравнительная характеристика рака молочной железы у человека и животных (обзор) / О.В. Воробьева, Г.С. Терентюк, А.Б. Бучарская // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8. – № 3. – С. 706–711.

14. Гамаюнов, С.В. Флюоресцентный мониторинг фотодинамической терапии рака кожи в клинической практике / С.В. Гамаюнов, Е.В. Гребенкина, А.А. Ермилина [и др.] // Клиническая медицина. – 2005. – Т. 7. – №2. – С. 75-83.

15. Гаранин, Д.В. Принципы хирургического лечения доброкачественных и злокачественных опухолей / Д. В. Гаранин; Хирургическое ветеринарное общество. 2005. – С. 16–21.

16. Гафтон, Г.И. Фотодинамическая терапия в хирургическом лечении больных меланомой кожи / Г.И. Гафтон, Ю.В. Семилентова, В.В. Анисимов [и др.] // Сибирский онкологический журнал – 2013. – №4. (58). – С. 23-27.

17. Гейниц, А.В. Фотодинамическая терапия. История создания метода и механизмы / А.В. Гейниц, А.Е Сорокатый, Д.М. Ягудаев // Лазерная медицина. – 2007. – Т. 11. – № 3. – С. 42–46.

18. Генинг, Т.П. Лазерное излучение в экспериментальной и клинической онкологии / Т.П. Генинг, Л.В. Полуднякова // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2011. - №3. – С.7-16.

19. Герасименко, И.И. Морфологическая диагностика рака молочной железы у собак / И.И. Герасименко, С.Н. Карташов // Мат-лы 16-го Междунар. конгресса по болезням мелких домашних животных. – М., 2008. – С. 42–43. 12

20. Глазунова, Л.А. Сравнительная эффективность различных приемов при лечении новообразований молочной железы у собак и кошек // Научное обозрение. Реферативный журнал. – 2015. – № 2.– С. 32.

21. Гончарова, Е.А. Новообразования молочных желез у кошек в возрастном и породном аспектах / Е. А. Гончарова, Г. П. Пигарева // Молодежный вектор развития аграрной науки материалы 65-й студенческой научной конференции. – г. Воронеж. – 2014. - С. 125-126.

22. Горанская, Е.В. Фотодинамическая терапия метастазов рака молочной железы в кожу / Е.В. Горанская, М.А. Каплан // Радиация и риск. – 2014. – Т. 23. – № 3. – С. 34-42.

23. Горело, С.И. Фотофизические свойства препарата димегин и его доклинические исследования / С.И. Горелов, М.В. Добрун, Т.Д. Муравьева [и др.] // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. - №1. – С. 18.

24. Горинский, В.И. Инновационный подход к тактике лечения новообразований молочных желез / В.И. Горинский, В.В. Салаутин // Саратовский ГАУ, Сборник научных работ. – Саратов. – 2015. – С. 13–15.

25. Горинский, В.И. Клинико-ультразвуковая диагностика и тактика иммунотерапии рака молочной железы у кошек: автореферат дис. ... канд. вет. наук : 06.02.01 – диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных/ В.И. Горинский // ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова», –Саратов, 2017. – 20 с.

26. Горинский, В.И. Метод внутриартериальной регионарной химиотерапии рака молочных желез у собак / В.И. Горинский, В.В. Салаутин

// Саратовский ГАУ, Материалы Международной научно-практической конференции. – Саратов. – 2016. – С. 18–23.

27. Гребенкина, Е.В. Фотодинамическая терапия заболеваний шейки матки / Е. В. Гребенкина, С. В. Гамаюнов, С. С. Кузнецов [и др] // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – №3. – С. 12-14.

28. Давыдов, Е.В. Опыт клинического применения отечественного фотосенсибилизатора «Фотосенс» для лечения базально-клеточного рака кожи / Е.В. Давыдов, М.В. Замятина // Российский биометрический журнал (Спецвыпуск). – 2017. –Т. 16. – С. 29-30.

29. Давыдов, Е.В. Опыт применения ФДТ при саркоме мягких тканей / Е.В. Давыдов // Научно-практический журнал «Лазерная медицина». – 2016. Т. 20. – Вып. 3. –С. 45.

30. Давыдов, Е.В. Опыт применения фотодинамической терапии для реабилитации после радикального удаления опухоли молочной железы на животных в эксперименте / Е.В. Давыдов, Ю.В. Алексеев, С.В. Москвин // Российский биометрический журнал (Спецвыпуск). – 2017. –Т. 16. – С. 29. 21

31. Евстифеев С.В. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия рака кожи с препаратом аласенс / С.В. Евстифеев, М.Т. Кулаев, А.З. Альмяшев [и др] // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – №4. – С. 13-17.

32. Егоренков, В.В. Правила забора материала для морфологического исследования (аспирационная биопсия, эксцизионная и инцизионная биопсия, трепан-биопсия, забор асцитической и плевральной жидкости, забор материала костного мозга и кости) /В.В. Егоренков, Е.М. Бит-Сава, М.С. Молчанов//Практическая онкология. – 2017- Т. 18. - №4.- С. 336-342.

33. Забежинский, М.А. Классификация опухолей домашних животных по системе TNM / М.А. Забежинский, О.К. Суховольский // Ветеринария. – 1997. – С.8. – С. 31–41.

34. Злобнова, О.А. Гормональный дисбаланс как один из ведущих патогенетических факторов развития рака молочной железы в

климактерическом и постменопаузальном периодах / О.А. Злобнова // Тюменский медицинский журнал. – 2012. - №2. – С. 43-44.

35. Иванова-Радкевич, В.И. Сочетанное применение препарата фотосенс с растворами поливинилпирролидона как способ снижения кожной фототоксичности фотосенса / В.И. Иванова-Радкевич, Е.А. Мачинская, Г.Н. Ворожцов, А.Н. Калиниченко // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. - №1. – С. 19-20.

36. Инструкция по применению набора реагентов для быстрого дифференцированного окрашивания биопрепаратов [Электронный ресурс]: ДИАХИМ-ДИФФ КВИК. URL: <http://www.веттестшоп.рф/files/upload/5/23.orig.diahim-diff-kvik-instruktsiya.pdf> (дата обращения: 30. 09. 2020).

37. Инфоурок.ру: Ведущий образовательный портал России. – М., 2003-2020. – URL: <https://infourok.ru/leksiya-po-teme-onkogenez-3551427.html>. (Дата обращения: 18.11.2019).

38. Ищук, А.В. Фотодинамическая терапия: история развития метода и его практическое применение в лечении гнойных ран и трофических язв нижних конечностей / А.В. Ищук // Медицинский журнал. – 2007. – № 4. – С. 120-125.

39. Капинус В.К. Эффективность флюоресцентной диагностики и фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором Фотодитазин у больных раком кожи / В.К. Капинус, Ю.С. Романко, М.А. Катан [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. – 2005. – №3. – С.69-75.

40. Каплан М.А. Разработка метода фотодинамической терапии с фотодитазин у экспериментальных животных с саркомой М-1 / М.А. Каплан, Ю.С. Романко, В.П. Мардынская [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. – 2004. – Т.3. - №4. – С. 52.

41. Каплан М.А. Сравнительная оценка накопления препаратов фотодитазин и талапорфин / М.А. Каплан, А.И. Малыгина, А.А. Михайлоская, Г.В. Пономарев// Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. - №1. – С. 22.

42. Каплан, М.А. Фотодинамическая терапия диссеминированной меланомы с фотосенсибилизатором «Фотолон» / М.А. Каплан, Г.Т. Кудрявцева, В.Н. Капунус [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2011. - №1 (43). – С. 56-60.

43. Каплан, М.А. Фотодинамическая терапия: развитие метода и применение в клинической практике ФГБУ МРНЦ МЗ РФ / М.А. Каплан, В.Н. Капинус, Е.В. Ярославцева-Исаева [и др.] // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. - №1. – С. 8-14.

44. Капла, М.А. Фотодинамическая терапия: результаты и перспективы / М.А. Каплан, В.Н. Капинус, В.В. Попучиев [и др.] // Радиация и риск. – 2013. –Т. 22. - №3. – С. 115-123.

45. Каплан, М.А. Фотодинамическая терапия экспериментальной саркомы М-1 с использованием в качестве фотосенсибилизатора борированного хлорина / М.А. Каплан, Ю.С. Осипчук // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. - №1. – С. 22.

46. Кащенко, В.А. Фотодинамическая терапия: от фундаментальных исследований к практике / В.А. Кащенко, Д. В. Распереза, Д.А. Творогов, М.В. Добрун // Вестник санкт-петербургского университета. – 2015. – Вып. 1. – сер.11. – С.5-11.

47. Кортава, М.А. Значение коэффициента поглощения для эффективности фотодинамической терапии при лечении аденокарциномы молочной железы Са 755 у мышей двумя лекарственными формами фотосенса/ М.А. Кортава, Н.А. Оборотова, Г.А. Меерович [и др.] // Российский биометрический журнал. – 2006.– Т.5. - №4. - С. 64-66.

48. Критерии ВОЗ оценки эффективности лечения опухоли [Электронный ресурс]: URL: [https://meduniver.com/Medical/luchevaia\\_diagnostika/kriterii\\_voz\\_ocenki\\_effektivnosti\\_lechenia\\_opuxol\\_i.html](https://meduniver.com/Medical/luchevaia_diagnostika/kriterii_voz_ocenki_effektivnosti_lechenia_opuxol_i.html) (дата обращения 14. 05. 2021).

49. Кувшинов, А.В. Основные механизмы фотодинамической терапии / А.В. Кувшинов, С.А. Наумович // Современная стоматология. – 2012. - №1. – С. 18-21.

50. Кузнецова, А.Л. Анализ эффективности различных методов лечения фибросаркомы у кошек на примере четырех протоколов / А.Л. Кузнецова, М.В. Родионов, М.А. Шиндина // М.: ООО «Издательство «Логос Пресс», Российский ветеринарный журнал, МДЖ, №3, 2015. – С. 2–15.

51. Кулешова, О.А. Возможности применения метода фотодинамической терапии при спонтанных новообразованиях различной локализации у собак и кошек / О.А. Кулешова, С.А. Ягников // Материалы XVII Московского международного ветеринарного конгресса. – М., 2009. – С.61-63.

52. Кулешова, О.А. Клинико-морфологическое обоснование фотодинамической терапии у собак и кошек.: диссертация ... канд. вет. наук: 16.00.05 / Кулешова Оксана Александровна. – Москва, 2012. – 147 с.

53. Кулешова, О.А. Применение метода фотодинамической терапии при опухолевых и воспалительных новообразованиях слизистой ротовой полости и кожи у мелких домашних животных / О.А. Кулешова, С.А. Ягников // Тезисы I Всероссийской межвузовской конференции по ветеринарной хирургии. – М., 2010. – С. 102-104.

54. Кулешова, О.А. Фотодинамическая терапия новообразований различной локализации у собак и кошек / О.А. Кулешова, С.А. Ягников // Материалы V Всероссийской конференции по вопросам онкологии и анестезиологии мелких домашних животных. – М., 2009. – С. 44-46.

55. Лалетин, В.Г. Лазерная и фотодинамическая терапия базально-клеточного рака / В.Г. Лалетин, А.В. Белоногов, А.А. Димов, Е.А. Осипова // Сибирский медицинский журнал. – 2013. - № 4. – С. 48-51.

56. Лапцевич, Т.П. Фотодинамическая терапия злокачественных опухолей: основы, история развития, перспективы. Обзор литературы / Т.П.

Лапцевич, Ю.П. Истомина, В.Н. Чалов // Онкологический журнал. – 2008. – Т.2. – № 5. – С. 117- 138.

57. Летягин, В.П. Факторы риска развития рака молочной железы/ В.П. Летягин, И.В. Высоцкая, Е.А. Ким // Актуальная тема МАММОЛОГИЯ. – 2004. – С.10-12.

58. Линьков, К.Г. Аппаратура для флюоресцентной диагностики и фотодинамической терапии / К.Г. Линьков, А.Н. Березин, В.Б. Лощенов // Новые методы диагностики рака. - 2005. -Т. 4.- №4.- С. 114-119.

59. Лозовская, Е.А. Морфологическая характеристика злокачественных опухолей молочной железы у собак, содержащихся в условиях города Иркутска / Лозовская, Е.А., Силкин И.И. // Вестник ИрГСХА. – 2012. – № 53. – С. 84–88.

60. Лощенов, В.Б. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия. Методы, эксперимент, клиника / В.Б. Лощенов //Альманах клинической медицины. – 2006. – С. 12.

61. Лукьянец, Е.А. Поиск новых фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии / Е.А. Лукьянец // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – № 3. – С. 1-14.

62. Лучевая терапия (радиотерапия) в вопросах и ответах. Серия изданий БЕСЕДЫ О БОЛЕЗНИ/ под ред. академика РАН А.Д. Каприна.- М.: ФГБУ «НМИЦ Радиологии» МИНИЗДРАВА РОССИИ, 2020. – 30 с.

63. Максимова, В.А. Профилактика злокачественных новообразований органов пищеварения / В.А. Максимова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – №110 (10). – С. 4-13.

64. Малыхина, Т.М. Возможности тонкоигольной аспирационной биопсии молочной железы в постановке диагноза / Т. М. Малыхина // Вестник СамГУ — Естественнонаучная серия. – 2006. - №4 (44). – С. 209-214.

65. Мамедова, С.М. К 100-летию вирусной теории рака / С.М. Мамедова // Биомедицина. – 2003.- №2. – С. 31-36.

66. Маннион, П. Ультразвуковая диагностика заболеваний мелких домашних животных / П. Маннион – М.: «Аквариум-Принт», – 2008. – 320 с.:
67. Матвеева, О.В. Результаты фотодинамической терапии базально-клеточного рака кожи с локальным использованием фотосенсибилизатора радахлорин / О.В. Матвеева // Радиация и риск (Бюллетень НРЭР). – 2016. – №2. – С. 79-90.
68. Матвеева, О.В. Фотодинамическая терапия различных клинических форм базальноклеточного рака кожи / О.В. Матвеева, Т.Е. Сухова, Е.И. Третьякова // Альманах клинической медицины. – 2014 – № 34. – С. 56–59.
69. Материалы международной научной конференции 29–31 мая 2013 г., г. Минск. — Минск : ГНУ «Центральный ботанический сад Академии наук Беларуси», 2013. — 356 с.
70. Международная классификация болезней – онкология (МКБ-О), 3 издание, 1 пересмотр. Сост. Э. Фритц, К. Перси, Э. Джек, К. Шанмугаратнам, Л. Собин, Д.М. Паркин, Ш. Уилан / Пер. с англ. А.В. Филочкиной, под ред. А.М. Беляева, О.Ф. Чепика, А.С. Артемьевой, А.А. Барчука, Ю.И. Комарова – СПб.: Издательство «Вопросы онкологии», 2017. – 352 с.
71. Микроскопическая техника [Электронный ресурс]: Основные этапы подготовки гистологических препаратов. URL: [https://vk.com/doc26994574\\_587429821?hash=04c7e7d3c296507d0c&dl=98822a79716f6be99b](https://vk.com/doc26994574_587429821?hash=04c7e7d3c296507d0c&dl=98822a79716f6be99b) (дата обращения: 12.11. 2020)
72. Митрохина, М.В. Клинико-морфологическая характеристика опухолей молочных желез у мелких домашних животных / М.В. Митрохина // Журнал VetFarma. – 2016.- № 5. – С. 51-53.
73. Мищенко, С.Н. Опухоли молочных желез собак (диагностика, верификация): Автореф. дис...канд. вет. наук / С.–Петерб. гос. акад. вет. медицины СПб., 2002. – 19 с.
74. Морозов Н.Б. Эффективность нового фотосенсибилизатора широкого спектра действия – холосенса, предназначенного для

противоопухолевой и антимикробной фотодинамической терапии / Н.Б. Морозова, А.Д. Плютинская, Р.И. Якубовская [и др.] // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. - №1. – С. 24-25.

75. Нелюбина, Л.А. Рак молочной железы: стратегии оценки и снижения риска заболевания / Л.А. Нелюбина // Вестник ТГУ. – 2014. – Т.19.- №6. – С. 1919-1927.

76. Немкова, О.С. Клинико-морфологическая диагностика новообразований молочной железы у кошек / О.С. Немкова, Н.В. Донкова // Вестник КрасГАУ. – Краснодар, 2012. – №1. – С. 143–146.

77. Новикова, В.А. Рак молочной железы и беременность: риски и возможности профилактики / В.А. Новикова, Г.А. Пенжоян// Онкогинекология. – 2005. – Т.17. - №3. – С. 68-75.

78. Ногайцева, Е.С. Применение светодиодной фотодинамической терапии для вторичной профилактики рака молочной железы / Е.С. Ногайцева, С.Д. Никонов; под редакцией Н.М. Пасман, М.Ю. Денисова // Научные материалы конгресса, программа и каталог IV Международного конгресса. – Новосибирск, 2019. – С. 131-135.

79. Осмоловская, Н.Н. Хирургия рака молочной железы / Н. Н. Осмоловская. – М.: Изд-во ООО «ЭГСИ», 2004. – 148-154 с.

80. Пак, Д.Д. Интраоперационная фотодинамическая терапия больных с местнораспространенным раком молочной железы IIIb и IIIc стадий / Д.Д. Пак, Е.В. Филоненко, Э.К. Сарибекян // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – № 1. – С. 25-30.

81. Пащенко, Н.В. Опыт лечения сарком мягких тканей ротовой полости методом фотодинамической терапии / Н.В. Пащенко, Е.В. Давыдов // Материалы конференции «Отечественный противоопухолевые препараты». – 2016. - №1. – Т.15. –С. 84.

82. Пейн, Дж. П. Хирургические лазеры и фотодинамическая терапия в практике лечения мелких домашних животных / Дж. П. Пейн //

Международный журнал ветеринарной медицины домашних животных  
Waltham Focus. – 1996. - Т. 6. - №4. –С. 19-23.

83. Пенник, Д. Атлас по ультразвуковой диагностике. Исследование у собак и кошек /Д. Пенник, М.А. д'Анжу – М.: «Аквариум Принт», 2015.– 504 с.: ил.

84. Полозюк, О.Н. Гематология :учебное пособие / О.Н. Полозюк, Т.М. Ушакова // Донской ГАУ. - Персиановский : Донской ГАУ - 2019. – 159 с.

85. Пономарев, Г.В. Синтез амидохлоринов (амидобактериохлоринов) – один из самых оптимальных путей получения новых перспективных фотосенсибилизаторов для ФДТ и ФД / Г.В. Пономарев // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. - №1. – С. 18-19. 55

86. Попов, П.Б. Фотодинамическая терапия первичной меланомы / П.Б. Попов // Российский биотерапевтический журнал. – 2016. –№ 1. – Т15. – С. 91.

87. Русин, В.И. Возможности применения фотодинамической терапии в хирургии / В.И. Русин // Новости хирургии. – 2009. – С. 109-114.

88. Сарибекян, Э.К. Пример успешного применения интраоперационной фотодинамической терапии как этапа комбинированного лечения больной раком молочной железы IIIb стадии / Э.К. Сарибекян, Д.Д. Пак Д.Д // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – № 2. – С. 23-25.

89. Скугарева, О.А. Фотодинамическая терапия с интерстициальным облучением опухолей кожи / О.А. Скугарева, В.В Попучиев, Т.Е. Сухова [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2011. – С.4-6.

90. Слесаревская, М.Н. Фотодинамическая терапия: основные принципы и механизмы действия / М.Н. Слесаревская, А.В. Соколов// Урологические ведомости. – 2012. – Т. II. – №3. – С. 24-28.

91. Соколов, В.В. Оценка лечебной эффективности высокоинтенсивного импульсно-периодического лазерного излучения

(экспериментальные и клинические данные) / В.В. Соколов, А.Д. Каприн, А.А. Панкратов [и др.]. // Исследования и практика в медицине. – 2016. – Т.3. - № 3. – С. 83-90.

92. Соколов, В.В. Фотодинамическая терапия первый клинический опыт комбинации фотодинамической и лазер-индуцированной термотерапии при лечении больных внутрикожными метастазами рака молочной железы / В.В. Соколов, В.И. Чиссов, Е.В. Филоненко [и др.] // Российский биометрический журнал. – Т. 3. - №2. – С. 57.

93. Старченков, С.В. Болезни собак и кошек. Комплексная диагностика и терапия: учеб. пособие / С.В. Старченков, А.А. Стекольников, Р.М. Васильев, Н.В. Головачева – СПб.: СпецЛит, 2013. – 925 с.: ил.

94. Странадко, Е.Ф. 5-летний опыт ФДТ с производными хлорина Е6 / Е.Ф. Странадко, М.В. Рябов // Российский биометрический журнал. – Т. 3. - №2. – С. 58.

95. Странадко, Е.Ф. Исторический очерк развития фотодинамической терапии / Е.Ф. Странадко // Лазер. мед. – 2002. – Т. 6. – Вып. 1. – С. 4–8.

96. Странадко, Е.Ф. Основные этапы развития фотодинамической терапии в России / Е.Ф. Странадко // Biomedical Photonics. – 2015. – №1– С. 3-10.

97. Тарасова, Е.А. Дифференциальная диагностика и лечение новообразований молочной железы и кожи у мелких непродуктивных животных: автореферат дис. ... канд. вет. наук: 16.00.05 – ветеринарная хирургия / Е.А. Тарасова // ФГО ВП «Санкт–Петербургская государственная академия ветеринарной медицины». – СПб,2005. – 20 с.

98. Татарникова, Н. А. Влияние канцерогенных факторов окружающей среды на развитие онкологических заболеваний у животных / Н.А. Татарникова, М.Г. Чегодаева // Известия ОГАУ. – Оренбург, 2013. – №5(43). – С. 92–94.

99. Татарникова, Н. А. Оперативное лечение опухолей животных и их гистологическая характеристика / Н.А. Татарникова, М.Г. Чегодаева // Оренбург: Известия ОГАУ, №6 (38), 2012. – С. 94–95.
100. Терехов, П.Ф. Ветеринарная клиническая онкология. – М.: Колос, 1983. – 276 с.
101. Ткачев, С.И., Современные возможности лучевой терапии злокачественных опухолей / С.И. Ткачев, М.И. Нечушкин, Т.В. Юрьева // Вестник РАМН. - 2011.- №12.- С. 34–40.
102. Трофимова, О.П. Прошлое и настоящее лучевой терапии в онкологии / О.П. Трофимова, С.И. Ткачев, Т.В. Юрьева // Клиническая Онкогематология. Обзоры. – 2013. – Т.6.- №4.- С. 355-364.
103. Трофимцов, Д.В. Онкология мелких домашних животных /Д.В. Трофимцов, И.Ф. Вилковский, М.А. Аверин с соавт. // М.: «Научная Библиотека», 2017. – 574 с.
104. Трухачева Т.В. Фотолонное средство для фотодинамической терапии / Т.В. Трухачева, С.В. Шляхтин, Г.А. Исаков, Ю.П. Истомин // РУП «Белмедпрепараты». – Минск, 2009. – 64 с.
105. Трякин А.А. Практические рекомендации по общим принципам проведения противоопухолевой лекарственной терапии / А. А. Трякин, Н. С .Бесова, Н. М. Волков [и др.] // Злокачественные опухоли. Специальный выпуск 2. – 2017. – Т. 7. - № 3. – С. 26-39.
106. Улащик, В. С. Фотодинамическая терапия - технология XXI века / В. С. Улащик // Физиотерапия. Бальнеология. Реабилитация. - 2013. - № 1. - С. 36 - 43.
107. Уша Б.В., Давыдов Е.В., Алексеев Ю.В., Марюшина Т.О., Немцева Ю.С., Вяльцева Н.И. Опыт применения отечественного фотосенсибилизатора "Фотосенс" для лечения фибросарком методом фотодинамической терапии в эксперименте // Журнал Лазерная медицина. – 2019. – Т. 23. – № S3. – С. 44.
108. Уша, Б.В. Пропедевтика внутренних незаразных болезней / Б.В. Уша, И.М. Беляков. - М.: Квадрат, 1998. - 480 с.

109. Фентон, Р. Клеточная биология злокачественных новообразований [Электронный ресурс] / Р. Фентон, Д. Лонго // Биология и медицина. – 2002. Режим доступа: <http://medbiol.ru/medbiol/har/0025fb57.htm#0062a471.htm> (дата обращения: 18.09.2017).

110. Филоненко, Е.В. История развития флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии и их возможности в онкологии/ Е.В. Филиненко // Журнал Российского химического общества им. Д.И. Менделеева. - 2013. - Т. LVII.-№2.- С. 1-12.

111. Филоненко, Е.В. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия – обоснование применения и возможности в онкологии / Е.В. Филоненко // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. - №1. – С. 3-7.

112. Фомичева, Д.В. Возможности адьювантной химиотерапии рака молочной железы у кошек /Д.В. Фомичева, Е.М. Концевая // М.:Сборник тезисов 4-й всероссийской конференции по вопросам онкологии и анестезиологии мелких домашних животных, 2008. – С. 28–29.

113. Фомичева, Д.В. Хирургическое лечение и послеоперационная химиотерапия опухолей молочных желез у кошек: дис. ...канд. вет. наук : 06.02.04, 06.02.01 / Фомичева Дарья Владимировна.– М.: 2010. – 112 с.: ил.

114. Ханхасыков, С.П. Цитологическое исследование – как метод быстрой диагностики новообразований у собак и кошек / С.П. Ханхасыков // Актуальные вопросы ветеринарной медицины: материалы Научно-практической конференции (16–17 ноября 2003 г.). – Уссурийск, 2003. – С. 91–92.

115. Хламов, В.В. Исследование прототипа наноструктурированной лекарственной формы отечественного инфракрасного фотосенсибилизатора – окта-4,5-децилтио-окта-3,6-хлорофталоцианина цинка / В.В. Хламов, Н.А. Оборотова, Г.А. Меерович [и др.] // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. - №1. – С. 19.

116. Хоров, А. О. Лазерные технологии в онкологической практике. Часть 1 / А. О. Хоров // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2010. – № 4 (32). – С. 23-27.

117. Шабанов, А.М. Ультразвуковая диагностика внутренних болезней мелких домашних животных / А.М. Шабанов, А.И. Зорина, А.А. Ткачев-Кузьмин, Н.М. Зуева, Н.А. Кайдановская – М.: КолосС, 2005. – 138 с.

118. Южаков В.В. Действие фотодинамической терапии с производным бактериохлорофилла А на рост и функциональную морфологию саркомы М-1 крыс /В. В. Южаков, Ю. С. Романко, М. А. Каплан и [и др] //Альманах клинической медицины. – 2017. – Т. 45. – №4. – С. 333-347.

119. Южков В.В. Морфофункциональные характеристики саркомы М-1 крыс после фотодинамической терапии с производным бактериохлорофилла А / В.В. Южаков, Н.В. Бурмистрова, Н.К. Фомина и [и др] // Biomedical photonics. – 2016. – Т.5. – №4. – С. 4-14.

120. Ягников С.А. Фотодинамическая терапия в ветеринарной практике / С.А. Ягников, О.А. Кулешов, Я.А. Кулешова, Е.А. Корнюшенков // Российский биометрический журнал. – 2008. – Т. 7.- №4. – С. 67-70.

121. Якубовская Р.И. Методические рекомендации по изучению фотоиндуцированных противоопухолевых свойств лекарственных средств / Р.И. Якубовская, Н.И. Казачкина, Т.А. Кармакова [и др.] // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под ред. А.Н. Миронова и др. – М.: Гриф и К, 2012. – С. 657–671.

122. Якубовская Р.И. Фотоиндуцированная противоопухолевая активность препарата фталосенса у животных с опухолями различного гистогенеза / Якубовская Р.И., Морозова Н.Б., Панкратов А.А.[и др.] // Российский онкологический журнал. – 2006. - №3. – С. 26-32.

123. Якунина М.Н., Немцева Ю.С., Сысоева Н.Ю., Солошенко Н.Ю., Вяльцева Н.И Опыт применения фотодинамической терапии при лечении опухолей кожи в эксперименте // Журнал Лазерная медицина. – 2019. –Т. 23. – № S3. – С. 44.

124. Якунина, М. Н. Рак молочной железы у собак и кошек / М. Н. Якунина - Москва: КолосС, 2013. - 79 с.
125. Якунина, М.Н. Анализ заболеваемости и клинико-морфологической характеристики рака молочной железы у собак и кошек / М.Н. Якунина, Е.М. Трещалина, А.А. Шимширт // Ветеринарная медицина. – 2010. – №3–4. – С. 21–23.
126. Якунина, М.Н. Рак молочной железы у собак и кошек / М.В. Якунина // Журнал VetFarma. – 2011.- № 2. – С. 60-65.
127. Якунина, М.Н. Современный подход к лекарственной терапии спонтанного рака молочной железы у собак и кошек / М.Н. Якунина // РВЖ. Мелкие домашние и дикие животные. – 2014. – №2. – С. 38–41.
128. Ярославцева-Исаева Е.В. Флуоресцентная диагностика злокачественных новообразований кожи с фотосенсибилизаторами хлоринового ряда / Е.В. Ярославцева-Исаева, М.А. Каплан, В.Н. Капинус [и др.] // Biomedical Photonics. – 2018. – Т. 7. - №1. – С. 13-20.
129. Abrahamse, H. New photosensitizers for photodynamic therapy / H. Abrahamse, M.R. Hamblin //Biochemical Journal. – 2016. – Т. 473. – No. 4. – P. 347-364.
130. Agostinis, P. Photodynamic therapy of cancer: an update / P. Agostinis [et al.] //CA: a cancer journal for clinicians. – 2011. – Т. 61. – No. 4. – С. 250-281.
131. Allman, R. Effect of photodynamic therapy in combination with ionizing radiation on human squamous cell carcinoma cell lines of the head and neck / R. Allman, P. Cowburn, M. Mason // Br. J. Cancer. – 2000. – Vol. 83. – P. 655–661.
132. Baptista, C.S. Gärtner M.F. Rutteman G.R. Prognostic studies of canine and feline mammary tumours: The need for standardized procedures / C.S. Baptista, C.S. Gärtner, M.F. Rutteman // Journal of Comparative Pathology. – 2015. – Vol. 153. – P. 266–277.

133. Barr, H. Photodynamic therapy in the normal rat colon with phthalocyanine sensitization / H. Barr, C.J. Tralau, A.J. MacRobert, et al. // *Br. J. Cancer.* – 1987 – Vol. 56. – P.111–118.
134. Berg, K. Lysosomes as photochemical targets / K. Berg, J. Moan // *Int J Cancer.* – 1994. – Vol.59. – №6. – P. 814-822.
135. Bergman, P.J. Canine oral melanoma / P.J. Bergman// *Clin Tech Small Anim Pract.* – 2007. – Vol. 22. – №2. – P 55-60.
136. Betz, Ch. S. Long-Term Outcomes Following Foscan-PDT of basal cell carcinomas / Ch.S. Betz, W. Raushning, E.Ph. Stranadko et al. // *Lasers in surgery and medicine.* – 2012. – Vol. 44. – P. 533–540.
137. Bianco, S.R. Enhancing antimelanoma immune responses through apoptosis / S.R. Bianco, J. Sun, S.P.Fosmire, et al // *Cancer Gene Therapy.* – 2003. – Vol .10. – №9. – P. 726–736.
138. Bown, S.G. New techniques in laser therapy / S.G. Bown // *Br Med J.* – 1998. – Vol. 316. – P.754–757.
139. Buchholz, J. Optimizing Photodynamic Therapy: In vivo Pharmacokinetics of Liposomal meta-(Tetrahydroxyphenyl) Chlorin in Feline Squamous Cell Carcinoma / J. Buchholz, B. Kaser-Hotz, T. Khan, C.R. Bley and all // *Cancer Therapy: Preclinical.* – 2005. – Vol. 11 – №20. – P. 7538-7544.
140. Buchholz, J. Photodynamic therapy of feline cutaneous squamous cell carcinoma using a newly developed liposomal photosensitizer: Preliminary results concerning drug safety and efficacy / J. Buchholz, M. Wergin, H. Walt, et all // *J Vet Intern Med.* – 2007. – P. 770-775.
141. Buchholz, J. Photodynamic therapy of feline squamous cell carcinoma and various canine tumours / J. Buchholz, H. Walt, J. Fidel, et all // *Kleintierpraxis.* – 2003. – Vol.48. – P. 405–418.
142. Cairnour, F. Superficial photodynamic therapy with topical 5aminolaevulinic acid for superficial primary and secondary skin cancer / F. Cairnour, M. R. Stringer, E. J. Huoson, et al // *British Journal of Cancer.* – 1996. – Vol. 69. – P.605-608.

143. Calin, M. A. The laser in veterinary medicine / M.A. Calin, T. Coman //Turk. J. Vet. Anim. Sci. – 2011. – Vol. 35 – №5. – P. 351-357.
144. Calzavara-Pimon, P. G. Repetitive photodynamic therapy with topical delta-aminolaevulinic acid as an appropriate approach for the routine treatment of superficial non-melanoma skin tumours / P. G. Calzavara-Pimon // Journal of Photochemistry and Photobiology, B: Biology. – 1995. – Vol. 29. – P.53-57.
145. Carolyn, J. H. Cancer management in small animal practice / J. H. Carolyn, H. Mary Lynn. – 2009. – 201 p.
146. Castano, A.P. Photodynamic therapy and anti-tumour immunity / A.P. Castano, P. Mroz, M.R. Hamblin // NIH Public Access. – 2006. – P. 535-545.
147. Cavavesi, C. Illumination devices for photodynamic therapy of the oral cavity / C. Canavesi, F. Fournier, W.J. Cassarly, T.H. Foster and all // Biomedical optics express. – 2010. – Vol.1. - №5. – P. 1480-1490.
148. Cheli, R. Photodynamic therapy of spontaneous animal tumors using the active component of hematoporphyrin derivative (DHE) as photosensitizing drug: Clinical results / R. Cheli, F. Addis, C.M. Mortellaro, et al. // Cancer Lett. – 1987. – Vol. 38. – P. 101–105.
149. Chen, C. Recent advances in developing photosensitizers for photodynamic cancer therapy / C. Chen [et al.]//Combinatorial chemistry & high throughput screening. – 2017. – T. 20. – No. 5. – P. 414-422.
150. Chen, W.R. Laser-photosensitizer assisted immunotherapy: a novel modality for cancer treatment / W.R. Chen, R.L. Adams, R. Carubelli, R.E. Nordquist // Cancer Lett. – 1997. – Vol.115. – P. 25-30.
151. Cole, W.H. Need for immunologic stimulators during immunosuppression produced by major cancer surgery / W.H. Cole, L. Humphrey // Ann Surg. – 1985. – Vol. 202. – P. 9–20.
152. Conte, C. Photodynamic therapy for cancer: Principles, clinical applications, and nanotechnological approaches / C. Conte [et al.] //Nano-Oncologicals. – Springer, Cham, 2014. – P. 123-160.

153. Cowled, P.A. Potentiation of photodynamic therapy with hematoporphyrin derivatives by glucocorticoids / P.A. Cowled, L. Mackenzie, I.J. Forbes // *Cancer Lett.* – 1985. – Vol. 29. – P. 107–114.

154. Dąbrowski, J.M. Photodynamic therapy (PDT) of cancer: from local to systemic treatment / J.M. Dąbrowski, L.G. Arnaut // *Photochemical & Photobiological Sciences.* – 2015. – T. 14. – No. 10. – P. 1765-1780.

155. Dos Santos, A.F. Photodynamic therapy in cancer treatment-an update review / A. F. Dos Santos [et al.] // *J Cancer Metastasis Treat.* – 2019. – T. 5. – No. 25. – P. 1- 20.

156. Dougherty, T. J. Historical perspective in photodynamic therapy / T.J. Dougherty [et al.] // *Photodynamic Therapy.* – 1992. – P. 1-18.

157. Dougherty, T. J. Photodynamic therapy / T.J. Dougherty // *Methods in porphyrin photosensitization.* – Springer, Boston, MA, 1985. – C. 313-328.

158. Dougherty, T. J. Photodynamic therapy / T.J. Dougherty // *Photochemistry and photobiology.* – 1993. – T. 58. – No. 6. – P. 895-900.

159. Dougherty, T.J. Photodynamic therapy / T. J. Dougherty, S.L. Marcus // *European Journal of Cancer.* – 1992. – T. 28. – No. 10. – P. 1734-1742.

160. Doughrti, T.J. Photodynamic therapy / T.J. Doughrti, C.J. Gomer, B.W. Henderson, at all // *Journal of the National Cancer Institute.* – 1998. – Vol. 90. – №12. – P. 889-905.

161. Engle, G.C. Mammary gland neoplasia in the cat: prognosis and treatment / G. C. Engle // *Feline Pract.* — 1973. — Vol. 3 – №5. — P. 9-12.

162. Farshid, K. Comparative value of clinical, cytological, and histopathological features in feline mammary gland tumors; an experimental model for the study of human breast cancer / K. Farshid, H. Ehsan // *Diagnostic Pathology.* – 2013. – N.5. – P. 59-136.

163. Garden, O.A. Companion animals in comparative oncology: One Medicine in action / O.A. Garden, S.W. Volk, N.J. Mason, J.A. Perry // *The Veterinary Journal.* –2018. – Vol.240. – P. 6-13.

164. Gärtner, A. Gruber // *Veterinary Pathology*. – 2011. – V 48(1). – P 98-116.
165. Gibson, S. Effects of Various Photoradiation Regimens on the Antitumor Efficacy of Photodynamic Therapy for R3230AC Mammary Carcinomas / S. Gibson, K. VanDerMeid, R. Murant, R. Raubertas // *The journal of Cancer Research*. – 1990. – P. 7236-7241.
166. Guilherme, C.M. A new therapeutic proposal for inoperable osteosarcoma: Photodynamic therapy / C.M. Guilherme, M.A. Ana, L. Mafalda, et al. // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. – 2018. – T.21. – P.79-85.
167. Hamblin, M.R. Photosensitizers / M.R. Hamblin, C.P. Sabino // *Photodynamic Therapy in Veterinary Medicine: From Basics to Clinical Practice*. – Springer, Cham, 2016. – P. 25-43.
168. Hausmann, W. Die sensibilisierende Wirkung des Hematoporphyrins / W. Hausmann // *Biochem. Zeitung*. – 1911. – Vol. 30. – P. 276-316.
169. Henderson, B.W. Photosensitization of murine tumor, vasculature and skin by 5-aminolevulinic acid-induced porphyrin / B.W. Henderson, L.A. Vaughn, D.A. Bellnier, et al // *Photochem Photobiol*. – 1995. – Vol.62. – №4. – P.780-789.
170. Henderson, B.W. Potentiation of photodynamic therapy antitumor activity mice by nitric oxide synthase inhibition is fluence rate dependent / B.W. Henderson, T.M. Stnik-Busch, L.A. Vaughn // *Photochem. Photobiol*. – 1999. – Vol. 69. – №1. – P. 64-71.
171. Herma, S. Photofrin II induces cytokine secretion by mouse spleen cells and human peripheral mononuclear cells / S. Herman, Y. Kalechman, U. Gafter, et al // *Immunopharmacology*. – 1996. – Vol.31. – №2-3. – P. 195-204.
172. Ingle, J. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer / J. Ingle, R. Gelber // *Ann Oncol*. - 2009. - V20. - P1319–1329.

173. Jacobs, T.M. Photodynamic therapy as a treatment for esophageal squamous cell carcinoma in a dog / T.M. Jacobs, G.M. Rosen // *Journal of the American Animal Hospital Association*. – 2000. – P. 257-261.
174. Jesionek, A. Zer Behandlung der. Hautcarcinomit mit fluorescierenden stoffen / A. Jesionek, V.H. Tappeiner // *Muench Med Wochenshr.* – 1903.
175. Klopffleisch, R. Molecular Carcinogenesis of Canine Mammary Tumors News from an Old Disease / R. Klopffleisch, H. von Euler, G. Sarli, S. Pinho, F.
176. Kostron, H. Photodynamic medicine: From bench to clinic / H. Kostron, T. Hasan [et al.] // *Royal Society of Chemistry*. – 2016. – P. 63-74.
177. Kwiatkowski, S. Photodynamic therapy–mechanisms, photosensitizers and combinations / S. Kwiatkowski [et al.] // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2018. – T. 106. – P. 1098-1107.
178. Mang, T.S. Lasers and light sources for PDT: past, present and future / T.S. Mang // *Photodiagnosis and photodynamic therapy*. – 2004. – T. 1. – No. 1. – P. 43-48.
179. Marconato, L. *Oncologia medica dei piccoli animali* / L. Marconato, F. Del Piero // *Poletto editore*. – 2005. – N.9 – P. 440-459.
180. Meyer-Betz, F. Untersuchungen uber die Biologische (photodynamische) Wirkung des Hamatoporphyrins und anderer Derivative des Blutund Galenfarbstoffs / F. Meyer-Betz // *Dtsch. Arch. Klin. Med* – 1913. – Vol.112. – P. 476–503.
181. Moghissi, K. Fluorescence photodiagnosis in clinical practice [Электронный ресурс] / K. Moghissi, M.R. Stringer, K. Dixon // *Photodiagnosis and photodynamic therapy*. – 2008. – T. 5. – No. 4. – P. 235-237. – Режим доступа: doi:10.1016/j.pdpdt.2009.01.006.
182. Moore, A. S. *Oncology for veterinary technicians and nurses* / A.S. Moore, A.E. Frimberger // *A John Wiley & Sons, Inc.* – 2010. – P. 264–272.
183. Overley-Adamson, B. *Feline Mammary Carcinoma* /B. Overley-Adamson, J. Baez // *August's Consultations in Feline Internal Medicine*. – 2016. – V 7. – P. 578-584.

184. Ormond, A. Dye sensitizers for photodynamic therapy / A. Ormond, H. Freeman // *Materials*. – 2013. – T. 6. – No. 3. – P. 817-840.
185. Owen, L.N. TNM Classification of Tumours in Domestic Animals/ L.N. Owen // World Health Organization. Veterinary Public Health Unit & WHO Collaborating Center for Comparative Oncology. – 1980.
186. Ozog, D.M. Photodynamic therapy: a clinical consensus guide / D.M. Ozog [et al.] // *Dermatologic Surgery*. – 2016. – T. 42. – No. 7. – P. 804-827.
187. Raab, O. Ueber die Wirkung fluorescierenden Stoffe auf Infusorien / O. Raab // *Z Biol*. – 1908. – Vol. 39. – 524–526.
188. Rees, M.W. A comparison of the effect of photodynamic therapy on normal and tumor blood vessel in the rat microcirculation / M.W. Reed, T.J. Wieman, D.A. Schuschke, et al. // *Radiat. Res*. – 1989. – Vol.119. – №3. – P. 542-552.
189. Renk, K.F. Some Other Lasers and Laser Amplifiers / K.F. Renk // *Basics of Laser Physics*. – Springer, Cham, 2017. – P. 309-316.
190. Stell, V.H. Method of biopsy and incidence of positive margins in primary melanoma / V.H. Stell, H.J. Norton, K.S. Smith, J.C. Salo, R.L. White // *Ann Surg Oncol*. – 2007. – Vol. 14, No2. – P. 893–8.
191. Tadiparthi, S. Biopsy for malignant melanoma – are we following the guidelines?/ S. Tadiparthi, S. Panchani, A. Iqbal // *Ann R Coll Surg Engl*. – 2008. – Vol. 90, №4. – P. 322–5.
192. Tomohiro, O. Effects of photodynamic therapy with talaporfin sodium on squamous cell carcinoma and sarcoma cells / O. Tomohiro, Y. Kawase, I. Hiroshi, S. Kishimoto, S. Ikuta // *Photodiagnosis and photodynamic therapy*. – 2017. – Vol. 18. – P. 213-220.
193. Turan, I.S. A bifunctional photosensitizer for enhanced fractional photodynamic therapy: Singlet oxygen generation in the presence and absence of light / I.S. Turan [et al.] // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2016. – T. 55. – No. 8. – P. 2875-2878.

194. Van Straten, D. Oncologic photodynamic therapy: basic principles, current clinical status and future directions / D. Van Straten [et al.] // *Cancers*. – 2017. – T. 9. – No. 2. – P. 19.
195. Vilensky, J. Vascular-targeted photodynamic therapy (VTP) of a canine-transmissible venereal tumour in a murine model with Pd-bacteriopheophorbide (WST09) / J. Vilensky, N.V. Koudinova, A. Harmelin, A. Scherz4 and all // *Veterinary and Comparative Oncology*. – 2005. – Vol. 3. – № 4. – P. 182–193 .
196. Von Tappeiner, H. Uber Wirkung der photodynamischen (fluriscierenden) Stoffe auf Protozoan und Enzyme / H. Von Tappeiner, A. Jodtbauer // *Disch Arch. Klin. Med.* – 1904. – Vol. 80. – P. 427-487.
197. Williams, T. M. Design and Synthesis of Photosensitizer-Peptide Conjugates for PDT / T. M. Williams, M. Sibrian-Vazquez, M. G. H. Vicente // *HANDBOOK OF PHOTODYNAMIC THERAPY: Updates on Recent Applications of Porphyrin- Based Compounds*. – 2016. – P. 45-93.
198. Yeboa, D. N. Contemporary Breast Radiotherapy and Cardiac Toxicity /D. N. Yeboa, S. B. Evans // *Semin. Radiat. Oncol.* – 2016. – Vol. 26. – №1. – P. 116-122.
199. Yoo, J.O. New insights into the mechanisms for photodynamic therapy-induced cancer cell death / J.O. Yoo, K.S. Ha // *International review of cell and molecular biology*. – Academic Press, 2012. – T. 295. – P. 139-174.
200. Zhou, M. Concurrent paclitaxel-based chemo-radiotherapy for post-surgical microscopic residual tumor at the bronchial margin (R 1 resection) in non-small- cell lung cancer / M. Zhou [et al.] // *BMC cancer*. – 2015. – T. 15. – No. 1. – P. 36.
201. Zhu, X. Upconversion nanoparticle-mediated photodynamic therapy induces ThP-1 macrophage apoptosis via rOs bursts and activation of the mitochondrial caspase pathway/ X. Zhu // *International Journal of Nanomedicine*. – 2015. – P. 3719-3736.

**ПРИЛОЖЕНИЕ**

Приложение 1

Общество с ограниченной ответственностью «ВЕЛЕС»  
Адрес: 109129, Москва, ул.Текстильщики 11-я, д.7  
ОГРН 1107746911250 ИНН 7723776831



УТВЕРЖДАЮ  
Директор

Белкина А. У.

«25» мая 2021

**Акт  
апробации и внедрения разработанного метода лечения рака молочной  
железы у кошек**

В период с января 2018 года по май 2021 года в ветеринарной клинике «Велес-Текстильщики», расположенной по адресу город Москва, улица 11-я Текстильщиков, дом 7 проводилась апробация метода – Фотодинамическая терапия рака молочной железы у кошек, разработанного аспирантом кафедры «Ветеринарная медицина» ИВВСЭиАБ МГУПП Немцевой Ю.С. под руководством научного руководителя кандидата ветеринарных наук, доцента кафедры «Ветеринарная медицина» ИВВСЭиАБ МГУПП Давыдова Е.В.

Фотодинамическую терапию апробировали для лечения рака молочной железы у кошек с различной степенью злокачественности: папиллярная аденокарцинома, солидно-тубулярная аденокарцинома, тубулярная аденокарцинома, тубулярно-папиллярная аденокарцинома.

Исходя из проведенных исследований установлено, что фотодинамическая терапия имеет большой потенциал в лечении рака молочной железы. Данный метод с успехом можно применять для лечения злокачественных опухолей молочной железы, как самостоятельную методику, особенно при наличии противопоказаний к другим методам лечения.

Главный ветеринарный врач  
ветеринарной клиники «Велес-Текстильщики»

Белкина А. У.

**«Веттал»**

ИП Горовая Татьяна Борисовна  
ИНН 772109679236

Юр. адрес 109443, г. Москва, Волгоградский проспект, д.60, стр. 3



УТВЕРЖДАЮ  
Директор

 Горовая Т.Б.

« 6 » ИЮНЯ 2021

**Акт**

**о внедрении разработанного метода лечения рака молочной железы у кошек**

В ветеринарной клинике «Веттал» был внедрен новый метод лечения рака молочной железы у кошек – «Фотодинамическая терапия рака молочной железы у кошек», который был разработан аспирантом кафедры «Ветеринарная медицина» ИВВСЭиАБ «МГУПП» Немцовой Ю.С. под руководством научного руководителя кандидата ветеринарных наук, доцента кафедры «Ветеринарная медицина» ИВВСЭиАБ «МГУПП» Давыдова Е.В.

Главный ветеринарный врач  
ветеринарной клиники «Веттал»



Горовая Т.Б.

**МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**  
**Федеральное Государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования**  
**«Московский государственный университет пищевых производств»  
(ФГБОУ ВО «МГУПП»)**

Волоколамское шоссе, дом 11, Москва, 125080.

Тел. 8(499)750-01-11 (доб. 65-67); e-mail: mgupp@mgupp.ru; http://www.mgupp.ru  
ОКПО 02068634; ОГРН 1037739533699; ИНН/КПП 7712029651/774301001

УТВЕРЖДАЮ

проректор по учебной работе  
ФГБОУ ВО «Московский  
государственный университет  
пищевых производств»  
к.т.н., проф.



Бикбулатова А. А.

**Справка**

об использовании в учебном процессе результатов исследования  
«Фотодинамическая терапия рака молочной железы у кошек»

Результаты исследования Немцовой Юлии Сергеевны по разработке и изучению нового эффективного метода лечения опухолей молочной железы у кошек, а также данные по изучению безопасности применения данной методики используются в учебном процессе для подготовки ветеринарных врачей и аспирантов на кафедре «Ветеринарная медицина» института ветеринарии, ветеринарно-санитарной экспертизы и агробезопасности (ИВВСЭиАБ) ФГБОУ ВО «МГУПП».

На базе электронной информационно-образовательной среды Университета (ФГБОУ ВО МГУПП) создан курс «Фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагностика онкологических заболеваний у мелких домашних животных».

Заведующий кафедрой  
«Ветеринарная медицина»  
ИВВСЭиАБ ФГБОУ ВО «МГУПП»,  
д.в.н, проф.

Гламаздин И.Г.

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ПИЩЕВЫХ  
ПРОИЗВОДСТВ»  
(ФГБОУ ВО «МГУПП»)

Институт ветеринарии, ветеринарно-санитарной экспертизы и  
агробезопасности

Кафедра ветеринарной медицины

«УТВЕРЖДАЮ»  
директор Института ветеринарии,  
ветеринарно-санитарной  
экспертизы и агробезопасности  
ФГБОУ ВО «Московский  
государственный университет  
пищевых производств  
д.в.н., профессор, академик РАН

 Б.В. Уша

**ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ И ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ  
ДИАГНОСТИКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МЕЛКИХ  
ДОМАШНИХ ЖИВОТНЫХ**

**Методические рекомендации**

Москва – 2021 г.

УДК 619:618.19-002

Методические рекомендации разработаны ст. преп. Немцева Ю.С., к.в.н. Е.В. Давыдовым, д.в.н. проф., академик РАН Б.В. Уша, асп. Серегина А.П. (Институт Ветеринарии, Ветеринарно-Санитарной Экспертизы и Агробезопасности ФГБОУ ВО МГУПП).

Фотодинамическая терапия – новый высокотехнологичный способ лечения новообразований различного происхождения и локализации. Данный метод эффективен как в отношении доброкачественных, так и злокачественных образований. Флуоресцентная диагностика – инновационный способ визуализации флуоресценции фотосенсибилизатора, который накопился в опухолевой ткани. В методических рекомендациях отражены современные данные по проведению фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики опухолей молочной железы у мелких домашних животных. Определены показания к проведению фотодинамической терапии при опухолях молочной железы.

Методические рекомендации предназначены для широкого круга студентов и специалистов, а именно для: студентов ветеринарных ВУЗов, ветеринарных врачей общей практики, онкологов, хирургов и научных сотрудников. Приведенные данные можно использовать как в учебном процессе при подготовки ветеринарных специалистов, так и в клинической деятельности ветеринарного врача.

Рецензенты:

д.в.н., профессор кафедры «Ветеринарная медицина» ФГБОУ ВО МГУПП, В.И. Луцай

д.м.н., профессор кафедры «Оперативная хирургия и топографическая анатомия» Первый МГМУ имени И. М. Сеченова, В. И. Тельпухов

Методические рекомендации «Фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагностика рака молочной железы у мелких домашних животных» рассмотрены и одобрены на заседании кафедры «Ветеринарная медицина» ИВВСЭиАБ (ФГБОУ ВО «МГУПП») протокол № 4 от «13» октября 2021 года, на заседании совета института ветеринарии, ветеринарно-санитарной экспертизы и агробезопасности (ИВВСЭиАБ) ФГБОУ ВО «МГУПП» протокол № 5 от «12» ноября 2021 года.

Фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагностика рака молочной железы у мелких домашних животных: методические рекомендации / сост. Ю.С. Немцева, Е.В. Давыдов, Б.В. Уша, А.П. Серегина // - М.: МГУПП, - 2021. – 26 с.