

*На правах рукописи*

**Давыдов Евгений Владимирович**

**ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ  
ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ СПОНТАННЫХ  
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ В ВЕТЕРИНАРНОЙ МЕДИЦИНЕ**

4.2.1. Патология животных, морфология,  
физиология, фармакология и токсикология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора ветеринарных наук

Москва – 2024

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»

**Научный консультант:**

**Уша Борис Вениаминович** – академик РАН, доктор ветеринарных наук, профессор кафедры «Ветеринарная медицина» ИВВСЭиАБ ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»

**Официальные оппоненты:**

**Якунина Марина Николаевна** – доктор ветеринарных наук, заведующая отделением общей онкологии и химиотерапии ветеринарной клиники «Биоконтроль» (ООО «Биоконтроль»)

**Татарникова Наталья Александровна** – доктор ветеринарных наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Пермский государственный аграрно-технологический университет им. академика Д.Н. Прянишникова»

**Дилекова Ольга Владимировна** – доктор биологических наук, доцент, заведующая кафедрой паразитологии и ветсанэкспертизы, анатомии и патанатомии им. профессора С.Н. Никольского, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет»

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина»

Защита диссертации состоится: «23» апреля 2025 г. в 10-00 ч. на заседании диссертационного совета 24.2.334.02 (Д 24.2.334.02), в ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», по адресу: Россия, г. Москва, ул. Талалихина д. 33.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», по адресу: Россия, г. Москва, ул. Талалихина д. 33, на сайтах: <http://www.mgupp.ru> и <https://vak.minobrnauki.gov.ru>

Автореферат диссертации разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 24.2.334.02,  
доктор ветеринарных наук

А.А. Руденко

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** В настоящее время злокачественные новообразования животных и человека представляют одну из наиболее значимых проблем как в России, так и в большинстве стран мира.

Имеется большое количество наблюдений, говорящих о широком распространении злокачественных новообразований среди животных. К сожалению, развитие ветеринарной онкологии тормозилось недостаточным вниманием к проблеме опухолей животных, однако за последние двадцать лет возрос интерес к сравнительной патологии новообразований животных (Ишенбаева С.Н., 2016; Дилекова О.В., 2020, 2022; Понятов М.П., 2023; Татарникова Н.А., 2018, 2022, 2023; Якунина М.Н., 2012, 2014, 2016).

В настоящее время основным системным методом лечения злокачественных опухолей у человека и животных является лекарственная противоопухолевая терапия. Основные локальные методы лечения: хирургия, лучевая терапия и криодеструкция. Помимо положительных сторон у этих методов есть в той или иной степени выраженные побочные эффекты.

*Хирургическая операция* – основной метод локального лечения в онкологии, позволяет полностью удалить первичный объём опухоли, хотя полностью избавить пациента от болезни не всегда удаётся. Есть определённые сложности с проведением оперативного лечения: большие объёмы операции (что требует предварительного лечения) или анестезиологические риски (например, у гериатрических пациентов) делают этот метод лечения недоступным ряду пациентов, так же проблему для оперативного лечения представляют опухоли сложных локализаций (например, в области головы, ротовой полости и пр.) (Salisbury S.K., 1993; King G.K. et al., 1995; Lascelles D., Soderstrom M.J., 1995, 1999; Hunley D.W. et al., 2010; Allstadt S.D., 2012).

*Лучевая терапия* имеет ряд преимуществ (например, в отличие от хирургии нет обширных раневых поверхностей), однако требует достаточно длительного лечения с применением общей анестезии, что может иметь нежелательные последствия у гериатрических пациентов и пациентов группы анестезиологического риска, а также может вызывать осложнения в виде постлучевых реакций. Кроме того, лучевая терапия недоступна при многих опухолях, как правило связанных с низкой скоростью роста опухолевого процесса (например, высокодифференцированные опухоли) или с низкой васкуляризацией, что сужает возможности применения лучевой терапии (Родионов М.В. и соавт., 2015, 2019; Талалакина А.В., Гурина Р.Р., 2021; McChesney S., 1989; LaDue T., 2001; McEntee M.C., 2006; Carsten R.E., 2008). Ещё одним методом локального воздействия на опухоль является *криодеструкция*, но данное лечение недоступно при многих патологиях (в том числе расположенных внутри организма, например, в ротовой полости и пр.), так как, во-первых, лечение необходимо проводить под общим наркозом, во-вторых, оно вызывает выраженные отёки, что может сказываться на качестве жизни пациента (King, G.K. et al., 1995; Hunley D.W., Mauldin G.N., Shiomitsu K. et al., 2010).

Кроме этого, существует малоиспользуемый в ветеринарии метод лечения – *фотодинамическая терапия* (ФДТ). В России фотодинамическая терапия относительно широко применяется в гуманной медицине с 1991 года, но до недавнего времени не использовалась в ветеринарии.

На сегодняшний день появились компактные диодные лазеры в настольном исполнении и фотосенсибилизаторы, которые не вызывают побочных эффектов и могут быть широко использованы. Таким образом, данный метод лечения стал более доступен для применения в ветеринарии, что позволяет использовать его как альтернативный метод локального воздействия на опухоль.

Фотодинамическая терапия является таргетным (целенаправленным) методом воздействия на опухолевые клетки, минимально затрагивая здоровые ткани организма. ФДТ основана на введении в организм больного лекарственного вещества-фотосенсибилизатора (ФС), которое накапливается преимущественно в злокачественных опухолевых клетках (и меньше в местах воспаления). Данное накопление можно определить с помощью флуоресцентной диагностики. Далее, при облучении опухоли, накопившей фотосенсибилизатор, лучом лазера определённой волны происходит каскад фотохимических реакций, с выделением синглетного кислорода и других активных форм кислорода, которые, являясь сильными окислителями, оказывают цитотоксическое влияние на опухолевые клетки (Лощенов В.Б., 2000; Ягников С.А., 2008; Филоненко Е.В., 2006, 2012; Кулешова О.А., 2009, 2012; Мачинская Е.А., 2013; Каплан М.А., 2014; Hamblin M.R., 2016; Решетов И.В., 2019).

Фотосенсибилизаторы получают из натурального биологического сырья, поэтому они не обладают выраженными токсическими и побочными эффектами. Образующийся синглетный кислород существует миллисекунды и проходит расстояние около 5–10 нм, поэтому он действует в месте образования, а именно в опухолевой клетке (Schweitzer C., Schmidt R., 2003; Skovsen E. et al., 2005; Кулешова О.А., 2012).

Флуоресцентная диагностика позволяет визуализировать в режиме реального времени область накопления фотосенсибилизатора в опухоли, по его свечению (флуоресценции) (Филоненко Е.В., 2013).

Преимущества ФДТ:

- 1) в большинстве случаев лечение не требует общей анестезии, то есть является терапией выбора у пациентов группы анестезиологического риска;
- 2) возможно достичь полного регресса опухоли;
- 3) позволяет лечить опухоли сложных локализаций (например, в области ротовой полости, головы, шеи, конечностей) с сохранением анатомических структур (органосохраняющее лечение);
- 4) хороший косметический эффект;
- 5) возможно применять многократно;
- 6) можно комбинировать с флуоресцентной диагностикой, что позволяет более чётко сфокусировать вмешательство на объёме опухоли, не затрагивая здоровые ткани организма;
- 7) возможно комбинировать с другими методами лечения;

8) используя эндоскопическую технику, возможно проводить ФДТ внутренних опухолей (Гельфонд М.Л., 2007; Странадко Е.Ф., 2017).

Несмотря на значительные достижения проблема диагностики и терапии злокачественных новообразований у домашних животных является актуальной. Особенно важной задачей является лечение опухолей сложной локализации, терапия возрастных животных и группы анестезиологического риска. Следовательно, изучение и внедрение в клиническую практику фотодинамической терапии представляет собой важное направление исследований в области ветеринарной медицины.

В настоящее время для обеспечения технологического и научного суверенитета страны особенно важной задачей стало импортозамещение. С 15.04.2014 вступила в юридическую силу программа импортозамещения ПП РФ под № 328. Об этом говорится и в указе президента Российской Федерации от 28 февраля 2024 г. № 145 «О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации». Поэтому важно отметить, что фотодинамическая терапия является импортозамещающим способом лечения новообразований и некоторых других патологий, так как используются фотосенсибилизаторы и лазерные аппараты отечественного производства.

Изучение фотодинамической терапии в ветеринарии не только повышает эффективность лечения опухолей у животных, но и даёт основу для дальнейших исследований данного способа лечения в медицине. Таким образом, это вносит свой вклад в обеспечение перехода к персонализированной медицине и высокотехнологичному здравоохранению, согласно стратегии научно-технического развития РФ.

**Степень разработанности темы исследования.** В отечественной ветеринарии фотодинамическая терапия – относительно новый метод лечения. В современной литературе сравнительно мало данных по применению фотодинамической терапии у домашних животных. Определённое влияние на изучение фотодинамической терапии животных внесли иностранные авторы. Так, например, Dougherty T.J. et al. в 1981 году апробировали применение метода ФДТ при лечении некоторых злокачественных опухолей у собак и кошек с производным гематопорфирина (Dougherty T.J., Thoma R.E., Boyle D.G., Weishaupt K.R., 1981). В 1991 году Roberts W.G. et al. применили метод ФДТ с фотосенсибилизатором хлор-алюминиевый сульфат фталоцианина (CASPs) для лечения спонтанных злокачественных опухолей у 10 кошек, 2 собак и 3 змей (Roberts W.G., Klein M.K., Loomis M., Weldy S., Berns M.W., 1991). Reeds K.B., Ridgway T.D., Higbee R.G., Lucroy M.D. апробировали метод ФДТ с феофорбидом-А гексилловым эфиром (HPPH) для лечения плоскоклеточного рака кожи у 4 собак и 3 кошек (Reeds K.B., Ridgway T.D., Higbee R.G., Lucroy M.D., 2004). В 2009 году Osaki T., Takagi S., Hoshino Y., Okumura M., Kadosawa T., Fujinaga T. исследовали применение ФДТ с ФС производным бензопорфирина (BPD-MA) для лечения опухолей ротовой и носовой полости у 14 собак (Osaki T., Takagi S., Hoshino Y., Okumura M., Kadosawa T., Fujinaga T., 2009). На сегодняшний день научные работы носят спорадический характер и показывают

возможность использования метода ФДТ для лечения некоторых злокачественных опухолей у животных.

В отечественной ветеринарии вклад в изучение фотодинамической терапии и спектрально-флуоресцентной диагностики внесла О.А. Кулешова. В 2010 году она изучала применение метода ФДТ для лечения доброкачественных образований ротовой полости домашних животных, а также их компьютерную спектрально-флуоресцентную диагностику, в сравнении со здоровой тканью, для оценки накопления фотосенсибилизатора в опухоли (Кулешова О.А., Ягников С.А., Кемельман Е.Л., Леонова Т.А., Митрохина Н.В., Трубникова Е.А., 2010).

К.Ю. Брюшковский и А.Г. Клявин в 2012 году проводили интраоперационное облучение ложа удалённой саркомы лазером, длиной волны 661 нм, с предварительным введением Фотодитазина (Брюшковский К.Ю., Клявин А.Г., 2012). Однако, до сих пор нет полноценных исследований применения фотодинамической терапии для лечения злокачественных опухолей различной локализации.

Тем не менее, в России метод ФДТ широко не применяется для лечения злокачественных опухолей животных, являясь при этом перспективным, эффективным и относительно безопасным методом терапии, альтернативным хирургическому лечению, лучевой терапии и криодеструкции. Нет данных о объективном эффекте при различных стадиях злокачественных опухолей каждой нозологии.

**Цель исследования** – теоретически обосновать и экспериментально подтвердить эффективность применения метода фотодинамической терапии для диагностики и лечения онкологических болезней с основными гистотипами и разной локализацией опухолей у домашних животных.

**Задачи исследования:**

1. Разработать и внедрить методику фотодинамической терапии сарком мягких тканей у собак и кошек;
2. Разработать и внедрить в клиническую практику метод фотодинамической терапии при раке молочной железы у собак и кошек;
3. Экспериментально обосновать методику лечения и изучить терапевтическую эффективность применения метода фотодинамической терапии злокачественных опухолей кожи у собак и кошек;
4. Дать характеристику методу фотодинамической терапии для лечения злокачественных опухолей ротовой полости у собак и кошек;
5. Изучить биологическую безопасность применения метода фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором Фотодитазин при онкологии у мелких домашних животных;
6. Внедрить в клиническую ветеринарную практику метод фотодинамической терапии для лечения злокачественных опухолей различной локализации.

**Научная новизна:**

Научная новизна исследований подтверждена патентами: патент RU 2604412 «Фотодинамическая терапия злокачественного новообразования

животного» и патент RU 2604388 «Флуоресцентная диагностика злокачественного новообразования животного».

Сформулированы основные положения нового научного направления в ветеринарии – флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия злокачественных опухолей у животных.

Впервые разработана и научно обоснована методика фотодинамической терапии сарком мягких тканей у собак и кошек.

Впервые изучена терапевтическая эффективность и внедрена в клиническую ветеринарную практику методика фотодинамической терапии рака молочной железы у мелких домашних животных.

Разработана методика фотодинамической терапии злокачественных опухолей кожи у мелких домашних животных с помощью полупроводниковых лазеров и фотосенсибилизатора.

Научно обоснована и внедрена в ветеринарную практику методика фотодинамической терапии злокачественных опухолей ротовой полости у мелких домашних животных, осуществлена оценка лечебного эффекта при саркоме, плоскоклеточном раке и меланоме ротовой полости.

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

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Дано теоретическое обоснование и разработаны схемы практического применения в ветеринарных клиниках нового эффективного метода лечения новообразований – фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором Фотодитазин при саркоме мягких тканей (в том числе саркоме ротовой полости), плоскоклеточном раке кожи и ротовой полости, при базальноклеточном раке кожи, раке молочной железы, меланоме кожи и ротовой полости у мелких домашних животных. Теоретически показана роль иммунной системы, которая участвует в развитии отрицательной селекции опухолевых клеток, что позволяет опухоли сформировать соответствующий гистотип (саркома, карцинома, меланома и пр.).

Метод фотодинамической терапии внедрён в ветеринарные клиники России («Росвет», «Велес», «Тигрёнок», «Ветмастер», «Солнышко», «Зоодом» и др.) для лечения злокачественных опухолей у мелких домашних животных, в том числе для лечения сарком мягких тканей, рака молочной железы, злокачественных опухолей кожи и ротовой полости. Показаны на практике перспективы и преимущества внедрения данного лечения в клиническую практику. Разработанная методика включена в учебный процесс (специалитет) на кафедре «Ветеринарная медицина» ИВВСЭиАБ ФГБОУ ВО РОСБИОТЕХ, проводятся курсы повышения квалификации ветеринарных врачей.

Утверждены РАН и изданы методические рекомендации «Фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагностика новообразований у мелких домашних животных».

**Методология и методы исследования.** В научных исследованиях применялся комплексный подход для анализа полученных данных. Работа строилась на базе собранной теоретической и практической информации, с последующим проведением исследований. Основными методами исследования были практический эксперимент и статистическая обработка полученных данных. При этом проводилось многоцентровое ретроспективное исследование, работа основана на лечении большого количества больных – 289 животных с различными нозологиями, что позволяет получить объективный результат. Собакам и кошкам, больным саркомой мягких тканей, раком молочной железы, злокачественными опухолями кожи и ротовой полости, проводилась фотодинамическая терапия с применением лицензированного отечественного фотосенсибилизатора Фотодитазин (Россия, регистрационный номер ЛС-001246 от 10.02.2006), для активации ФС применяли терапевтический лазерный аппарат, для проведения ФДТ – излучающий когерентный луч света в красном диапазоне с длиной волны  $662 \pm 2$  нм, сертифицированный для применения в медицине, прошедший калибровку и поверку. ФДТ проводилась по методике, которая легко воспроизводима и заключается в следующем: внутривенное введение ФС, ожидание накопления ФС в опухолевой ткани в течение 3 часов, проведение сеанса облучения опухоли лазерным лучом для активации ФС, что приводит к выделению активных форм кислорода и гибели опухолевых клеток.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Результаты ФДТ с фотосенсибилизатором Фотодитазин при фибросаркоме у мелких домашних животных. Оценка объективного лечебного эффекта.
2. Результаты лечения методом ФДТ с фотосенсибилизатором Фотодитазин при раке молочной железы у мелких домашних животных.
3. Принципы лечения злокачественных опухолей кожи методом ФДТ с фотосенсибилизатором Фотодитазин. Оценка объективного лечебного эффекта.
4. Результаты лечения злокачественных опухолей ротовой полости методом ФДТ с фотосенсибилизатором Фотодитазин. Оценка объективного лечебного эффекта.
5. Результаты исследования безопасности применения ФДТ с фотосенсибилизатором Фотодитазин у мелких домашних животных.
6. Основные теоретические положения по результатам исследований.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность результатов диссертационной работы обусловлена совокупностью применяемых методов, использованием современного сертифицированного оборудования и системной проработкой проблемы. Теоретическая часть работы базируется на известных, проверяемых данных и согласуется с экспериментальными данными, опубликованными по теме диссертации в разных областях науки. Для экспериментальной части показана



воспроизводимость результатов исследования. Используются современные методы сбора и обработки информации.

Результаты работы докладывались и обсуждались на следующих конференциях:

1. Белорусско-Российская научно-практическая конференция с международным участием «Отечественные противоопухолевые препараты». Минск, Белорусский Государственный Университет, 23–25 мая 2013 г.;

2. «X Всероссийская конференция по вопросам онкологии мелких домашних животных». Москва, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, 2014 г.;

3. XI Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Противоопухолевая терапия: от эксперимента к клинике». Москва, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, 2014 г.;

4. II Международная научная конференция студентов и молодых ученых «Разработка инновационных инструментальных методов исследования внутренних болезней животных». Москва, ФГБОУ ВПО МГУПП, 2015 г.;

5. XII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Противоопухолевая терапия: от эксперимента к клинике». Москва, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, 31 марта – 1 апреля 2015 г.;

6. XIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Противоопухолевая терапия: от эксперимента к клинике». Москва, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, 17–18 марта 2016 г.;

7. V Всероссийская конференция «Фотодинамическая терапия и Фотодиагностика». Москва, 15–16 сентября 2016 г.;

8. XIV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием имени А.Ю. Барышникова «Отечественные противоопухолевые препараты», Москва, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, 16–17 марта 2017 г.;

9. III Международный форум онкологии и радиологии, 23-25 октября 2020 г.;

10. XIV Международный биотехнологический форум «РосБиоТех-2020», 17–19 ноября 2020 г.

**Публикации.** По теме диссертации опубликованы 38 работ, в том числе 27 работ – в журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии Минобрнауки России.

**Объем и структура диссертации.** Диссертационное исследование изложено на 367 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, практических предложений, а также списка литературы, включающего публикации отечественных и зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 159 таблицами и 105 рисунками. Список литературы содержит 423 источника, в том числе 318 зарубежных.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материалы и методы исследований.** Настоящая работа выполнена на кафедре «Ветеринарная медицина» Института ветеринарии, ветеринарно-санитарной экспертизы и агробезопасности ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)» в период с 2014 по 2024 годы. Экспериментальная часть работы выполнена в учебной ветеринарной клинике Института ветеринарии, ветеринарно-санитарной экспертизы и агробезопасности ФГБОУ ВО «МГУПП» (в настоящее время ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»), в ветеринарных клиниках города Москвы и Московской области: «Велес», «Тигрёнок», «Росвет», «Ветмастер» с 2014 по 2023 г.

За период наблюдений было исследовано 2 485 животных (собак и кошек) с различными онкологическими заболеваниями. Для эксперимента было отобрано 289 животных с новообразованиями различного генеза. Из них: кошки – 166 особей (57,4% от общего числа), в возрасте от 6 до 22 лет (средний возраст – 12,6 лет), собаки – 123 особи (42,6% от общего числа), в возрасте от 7 до 16 лет (средний возраст – 10,6 лет). Из этих животных были сформированы опытные группы, в зависимости от характера новообразований.

Группы формировались в течение всего срока исследования. В эксперимент были введены следующие нозологические формы: саркома мягких тканей, рак молочной железы, злокачественные опухоли кожи (базальноклеточная опухоль, плоскоклеточный рак, меланома) и ротовой полости (саркома, плоскоклеточный рак, меланома). Стадию онкологического процесса ставили, основываясь на рекомендациях ВОЗ по TNM классификации опухолей у домашних животных под редакцией L.N. Owen.

### **Характеристика группы животных с саркомой мягких тканей**

Всего в группе было 77 животных, из них: кошки – 49 особей, в возрасте от 6 до 16 лет (средний возраст –  $12,77 \pm 1,55$  лет), собаки – 28 особей, в возрасте от 7 до 14 лет (средний возраст –  $9,86 \pm 1,22$  лет). Животные в группе получали готовые рационы сухого и влажного корма. У собак диагностировали: фибросаркому в 89,3% ( $n=25$ ), рабдомиосаркому в 7,1% ( $n=2$ ) и липосаркому в 3,6% ( $n=1$ ) случаях. У кошек в 100% случаях была диагностирована фибросаркома (постинъекционная саркома).

Распределение по стадиям болезни: I стадия отмечалась у 8 (28,57%) собак и 2 (4,08%) кошек; II стадия – у 12 (42,86%) собак и 27 (55,1%) кошек; III стадия – у 7 (25%) собак и 7 (14,28%) кошек. Инвазия опухоли в подлежащие ткани выявлена: у 1 (3,57%) собаки и 13 (26,53%) кошек.

### **Характеристика группы животных с раком молочной железы**

Всего в группе было 61 животное, из них: кошки – 36 особей, в возрасте от 9 до 22 лет (средний возраст –  $13,65 \pm 2,03$  лет), собаки – 25 особей, в возрасте от 8 до 13 лет (средний возраст –  $9,44 \pm 1,1$  лет).

Распределение по стадиям болезни: I стадия отмечалась у 9 собак (36%) и 3 кошек (8,3%); II стадия – у 10 собак (40%) и 13 кошек (36,1%); III стадия – у 6 собак (24%) и 20 кошек (55,6%).

#### **Характеристика группы животных с злокачественными опухолями кожи**

В группу мелких домашних животных, больных злокачественными опухолями кожи, входило 56 животных, из них: кошки – 22 особи, собаки – 34 особи. В данную группу включены больные со следующими формами опухолей: базальноклеточная опухоль кожи; плоскоклеточный рак кожи; меланома кожи.

#### **Характеристика группы животных с базальноклеточной опухолью кожи**

С базальноклеточной опухолью кожи (БКОК) в исследование было включено 35 животных, из них: кошки – 19 особей, в возрасте от 9 до 20 лет (средний возраст –  $13,2 \pm 2,4$  года), собаки – 16 особей, в возрасте от 8 до 13 лет (средний возраст –  $10 \pm 1,39$  лет).

Распределение по стадиям болезни: I стадия отмечалась у 4 собак (25%) и 11 кошек (57,9%); II стадия – у 4 собак (25%) и 8 кошек (42,1%); III стадия – у 8 собак (50%).

#### **Характеристика группы животных с плоскоклеточным раком кожи**

С плоскоклеточным раком кожи (ПКРК) в исследование были включены мелкие домашние животные: собаки – 14 особей, в возрасте от 9 до 16 лет (средний возраст –  $11,2 \pm 1,8$  лет).

Распределение по стадиям болезни: I стадия отмечалась у 10 собак (71,4%); II стадия – у 4 собак (28,6%).

#### **Характеристика группы животных с меланомой кожи**

В группу с меланомой кожи было включено 7 животных: кошки – 3 особи, в возрасте от 11 до 15 лет (средний возраст –  $12,6 \pm 1,7$  лет), собаки – 4 особи, в возрасте от 9 до 12 лет (средний возраст –  $10,5 \pm 1,1$  лет).

Распределение по стадиям болезни: I стадия отмечалась у 3 кошек (100 %); II стадия – у 4 собак (100 %).

#### **Характеристика группы животных с злокачественными опухолями ротовой полости**

В данную группу включены больные животные со следующими опухолями: саркома ротовой полости; плоскоклеточный рак ротовой полости; меланома ротовой полости. Всего в эту группу входило 95 особей, из них: кошки – 59 особей, собаки – 36 особей.

#### **Характеристика группы животных с саркомой ротовой полости**

С саркомой ротовой полости в исследование было включено 21 животное, из них: собаки – 5 особей, в возрасте от 9 до 12 лет (средний возраст –  $10,6 \pm 1,14$

лет), кошки – 16 особей, в возрасте от 9 до 12 лет (средний возраст –  $11,5 \pm 2,4$  лет).

Распределение по стадиям болезни: I стадия отмечалась у 4 кошек (25%); II стадия – у 5 собак (100%) и 12 кошек (75%).

### **Характеристика группы животных с плоскоклеточным раком ротовой полости**

С плоскоклеточным раком (ПКР) ротовой полости в исследование были включены мелкие домашние животные, в количестве 64 особи, из них: собаки – 21, кошки – 43 особи. Животные в данной группе подразделялись на пациентов: с ПКР языка – 10 собак (47,6%) и 12 кошек (27,9%); ПКР слизистой ротовой полости – 11 собак (52,4%) и 31 кошка (72,1%). Средний возраст собак составил  $10,6 \pm 0,89$  лет, кошек –  $13,92 \pm 2,16$  лет.

Распределение по стадиям болезни при ПКР языка: I стадия отмечалась у 4 собак (40%) и 6 кошек (50%); II стадия – у 2 собак (20%) и 6 кошек (50%); III стадия – у 4 собак (40%).

Распределение по стадиям болезни при ПКР слизистой ротовой полости: I стадия отмечалась у 6 собак (54,5%) и 12 кошек (38,7%); II стадия – у 3 собак (27,3%) и 19 кошек (61,3%); III стадия – у 2 собак (18,2%).

### **Характеристика группы животных с меланомой ротовой полости**

С меланомой ротовой полости в исследование были включены мелкие домашние животные: собаки – 10 особей, в возрасте от 9 до 12 лет (средний возраст  $10,1 \pm 1,05$  лет).

Распределение по стадиям меланомы ротовой полости собак: II стадия – 4 (40%) особи; III стадия – 6 (60%) особей.

Клинический осмотр животных, гематологический, биохимический анализ крови, цитологическое и гистологическое исследование проводили по общепринятым методикам.

Диагностику спонтанных опухолей животных проводили на основании клинического осмотра, пальпации лимфатических узлов, определяя локализацию, размер и подвижность опухоли, с последующей морфологической верификацией опухолевого процесса.

Исследования крови выполняли на гематологическом анализаторе PCE90 vet (HTI, США) и биохимических анализаторах: полуавтоматическом BioChem SA (HTI, США); автоматическом BioSystems A15 (BioSystems, Испания).

С целью уточнения стадии онкологического процесса и исключения отдалённого метастазирования проводили ультразвуковое сканирование на аппарате Chisson Sonotouch 60 (Chison Medical Imaging, Китай) и рентгенологическое исследование на EcoTron EPX (рентгеновский моноблок, EcoTron, Корея), с использованием цифровой многократной кассеты и оцифровщика снимков Ecoray ecoCR.

С целью верификации диагноза по общепринятым методикам проводили биопсию опухолей методами: тонкоигольной аспирационной биопсии, инцизионной биопсии, Панч биопсии и трепан биопсии при помощи иглы системы True-core (Angiotech, США).

Препараты для цитологического исследования готовили по общепринятой методике и окрашивали по методу Дифф Квик. Окончательный диагноз ставили на основании гистологического исследования, окрашивая гистосрез, стандартным методом, гематоксилин-эозином по Ван-Гизону.

При агрессии животных или облучении в труднодоступных местах (например, в области глотки) проводили общую седацию по общепринятой методике, с внутривенным или внутримышечным введением препаратов в монорежиме или в комбинациях: Золетил в дозе 0,2–0,5 мг/кг; Ксилазин в дозе 0,5–2 мг/кг; Ветранквил в дозе 0,02–0,05 мл/кг; Пропрофол 20% в дозе 3–5 мг/кг в час.

Флуоресцентную диагностику проводили с целью определения границ опухоли и для контроля проведения ФДТ (Рисунок 1), используя для этого видеофлуоресцентное устройство ЭлоМед (ЭлоМед, Россия), видеоизображение с которого, в режиме реального времени, выводилось на монитор.

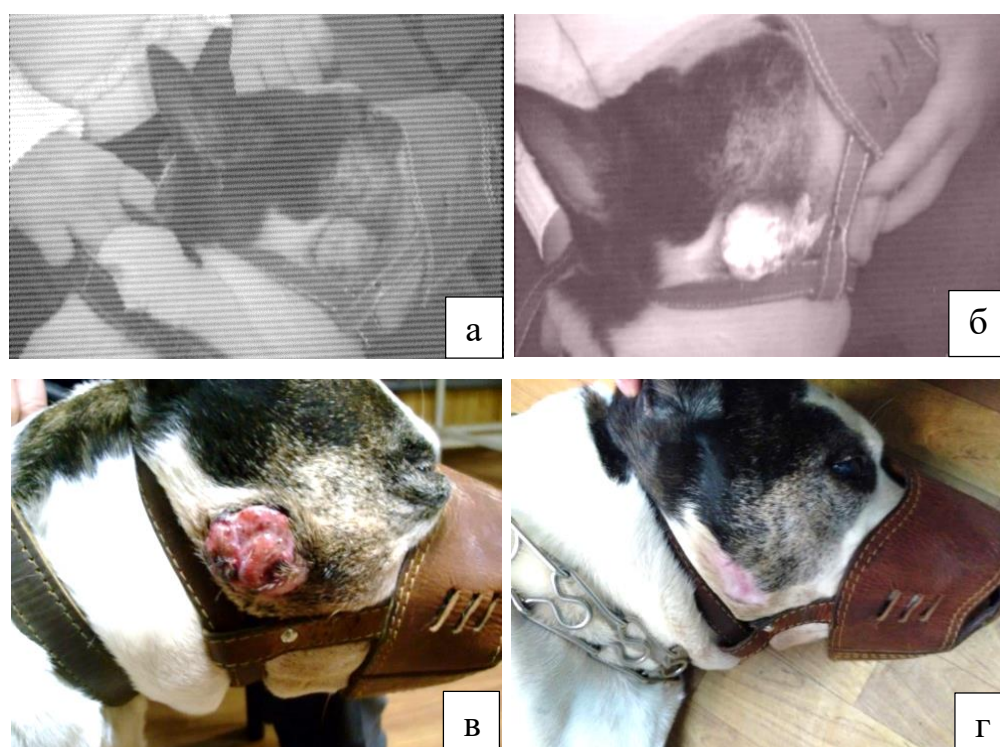


Рисунок 1 – Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия базальноклеточной опухоли кожи собаки: а – до введения фотосенсибилизатора; б – через 3 часа после введения фотосенсибилизатора (видно белое свечение области накопления в опухоли); в – базальноклеточная опухоль кожи у собаки; г – полный регресс базальноклеточной опухоли кожи у собаки после ФДТ

## **Методика проведения фотодинамической терапии опухолей**

Для облучения животных использовали лазерный аппарат АЛХТ ЭЛОМЕД (ЭлоМед, Россия), источником лазерного излучения в котором были диоды, мощность прибора варьировала от 0,1 до 1,5 Вт. Длина волны лазерного излучения –  $660\pm 2$  нм.

Методика фотодинамической терапии состояла из двух этапов. На первом этапе больному животному в качестве фотосенсибилизатора внутривенно капельно в дозе 1 мг/кг вводили препарат Фотодитазин. Затем пациент в течение трех часов находился в затемненном помещении, для того чтобы Фотодитазин максимально накопился в опухолевой ткани и не было спонтанной активации препарата.

На втором этапе, после накопления фотосенсибилизатора в опухоли проводили ее облучение при помощи диодного лазера. При этом использовали световод для наружного облучения, для облучения в ротовой полости использовали световод с прямым торцом или с микролинзой.

Облучение проводили с захватом окружающих опухоль тканей на 1–0,5 см, в зависимости от локализации патологического процесса. Если поле облучения в диаметре было более 2 см, то облучение проводили несколькими перекрываемыми полями диаметром 2 см каждое. Среднее количество сеансов ФДТ составило 3 курса.

При фотодинамической терапии опухолей мы применяли следующие дозы облучения:

- саркома мягких тканей – 300–600 Дж/см<sup>2</sup>;
- рак молочной железы – 300–450 Дж/см<sup>2</sup>;
- базальноклеточная опухоль кожи – 300–400 Дж/см<sup>2</sup>;
- плоскоклеточный рак кожи – 300–400 Дж/см<sup>2</sup>;
- меланома кожи – 400–450 Дж/см<sup>2</sup>;
- саркома ротовой полости – 400–450 Дж/см<sup>2</sup>;
- плоскоклеточный рак ротовой полости – 350–450 Дж/см<sup>2</sup>;
- меланома ротовой полости – 400–450 Дж/см<sup>2</sup>.

## **Критерии оценки эффективности лечения**

Для оценки эффективности лечения применялась методика ВОЗ (WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. Geneva, 1979), при которой измеряются два максимальных взаимно перпендикулярных размера опухоли до и после лечения, и вычисляется их произведение. При исчезновении опухоли говорится о полной регрессии (ПР), при уменьшении произведения двух размеров более чем на 50% – о частичной регрессии (ЧР), при уменьшении менее чем на 50% или увеличении до 25% – о стабилизации (СТ), при увеличении более 25% или появлении новых очагов – о прогрессировании заболевания (ПРГ).

Нами рассчитывался объективный эффект (ОЭ), который включает в себя случаи полной и частичной регрессии опухоли (ОЭ=ПР+ЧР).

## **ОБОСНОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ПОЛОЖЕНИЯ**

По нашему мнению, возникновение, развитие и ФДТ опухолей представлена следующим образом:

1. Процесс формирования опухоли проходит следующие этапы: нормальная клетка – повреждение – малигнизация – фаза элиминации – фаза равновесия – фаза уклонения – отрицательная селекция – развитие опухоли, формирование определенного гистотипа;

2. В развитии опухоли и формировании гистогенеза основная роль принадлежит процессу отрицательной селекции клеток со стороны иммунной системы хозяина. Скорость патогенетического процесса, морфология патологических клеток зависит от состояния иммунной системы конкретного организма в конкретный период времени. Это негативное явление выражается в формировании совокупности процессов, приводящих к образованию патологических тканей в ходе индивидуального развития – гистотипа опухоли;

3. Фотосенсибилизатор наиболее активно действует на клетки с высоким метаболизмом;

4. Фотосенсибилизатор по-разному накапливается в разных опухолях (например, в фибросаркоме Фотодитазин накапливается в стенках опухолевых сосудов, а при ПКР ротовой полости – в опухолевых клетках), что связано с особенностью развития, происхождения опухоли и её метаболизмом;

5. Фотосенсибилизатор разрушает клеточную стенку, убирает нераспознанные иммунной системой антигенные рецепторы и, таким образом, снимает режим уклонения от иммунной системы, прекращая отрицательную селекцию клеток. Возникает вторичное действие иммунной системы против составных компонентов опухолевых клеток.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **Результаты применения метода фотодинамической терапии при лечении сарком мягких тканей**

Непосредственно после ФДТ наблюдалось побледнение или потемнение тканей опухоли и изменение сосудистого рисунка. В течение 2–5 дней после ФДТ наблюдался отёк тканей опухоли, с увеличением в объёме до 1,5 раз вследствие активации фотосенсибилизатора.

Через 5–12 дней после ФДТ опухоль уменьшалась и подвергалась деструкции, на месте опухолевой ткани наблюдался некроз, образование гнойного экссудата. Процессы отторжения опухоли заканчивались через 12–14 дней после облучения. При полной регрессии заживление раны проходило вторичным натяжением.

В соответствии с классификацией L.N. Owen (1980) 49,35% пациентов классифицированы как IV стадия, с максимальным диаметром опухоли от 2–5 см и 19,48%, как IIА, с диаметром более 5 см, и в 18,18% выявлены инвазивные опухоли, соответствующие T4. T1 при диаметре опухоли до 2 см

диагностированы только в 12,99%. Признаки инвазии опухоли в подлежащие ткани выявлены у 13 пациентов. Ни у одного пациента не выявлено метастазирования в ЛУ, а также не выявлены отдалённые метастазы.

Средняя площадь опухоли до начала лечения составляла 20 см<sup>2</sup>, при T1 в среднем – 3,46±0,8 см<sup>2</sup>, при T2 – 14,78±6,71 см<sup>2</sup> и при T3 – 38,23±13,98 см<sup>2</sup>.

Объективный эффект лечения в группе животных с саркомой мягких тканей составил 89,6% при: ПР у 77,92%, ЧР у 11,69%, стабилизации у 9,09% (Таблица 1).

Таблица 1 – Эффективность лечения саркомы мягких тканей собак и кошек

Количество пациентов	Эффективность лечения в группе с саркомой мягких тканей				
	ОЭ	ПР	ЧР	СТ	ПРГ
%	89,6%	77,92%	11,69%	9,09%	1,29%
N	69	60	9	7	1

Рецидив отмечен у 32,47% (n=25 из 77). Рецидив зарегистрирован у 10-ти животных после достижения ПР, у 9-ти после ЧР и у 6-ти на фоне стабилизации. Медиана безрецидивного периода (МБП) составила 213,5 дней.

При этом медиана времени до прогрессирования у пациентов, получивших рецидив, коррелировала с полученным ранее эффектом, при достижении полной регрессии МБП равнялась 573 дням, а при частичной регрессии МБП составляла 197 дней, и более быстрый рецидив отмечен при стабилизации – МБП = 146,5 дней.

Медиана продолжительности жизни (МПЖ) в группе больных саркомой мягких тканей составила 676 дней, годовая выживаемость достигнута у 84,42% животных и 2-х летняя выживаемость у 48% (Таблица 2). МБП в группе = 627 дней, при этом 72,73% пациентов не имели рецидив в течение 1 года и 40,26% в течение 2-х лет.

Таблица 2 – Общая продолжительности жизни в группе животных с саркомой мягких тканей

Выживаемость		Выживаемость (%) и количество животных (n)				
		3 мес.	6 мес.	1 год	1,5 года	2 года
МПЖ, дни	676	100%	100%	84,42%	68,83%	48,05%
		n=77	n=77	n=65	n=53	n=37
МБП, дни	627	98,7%	87,01%	72,73%	61,04%	40,26%
		n=76	n=67	n=56	n=47	n=31

### Результаты применения метода фотодинамической терапии при лечении рака молочной железы

Непосредственно после фотодинамической терапии наблюдалось побледнение или гиперемия опухоли, изменение рисунка на мозаичный. В последствии, через 2–5 часов наблюдали потемнение тканей опухоли. В течение



2–4 дней после ФДТ наблюдался выраженный отёк опухоли, с увеличением в объёме до 1,5 раз вследствие фотодинамического эффекта.

Через 6–12 дней после фотодинамической терапии опухоль уменьшалась и подвергалась деструкции, на месте опухолевой ткани наблюдался некроз, образование гнойного экссудата. При ФДТ рак молочной железы полностью подвергался деструкции в течение 10–15 дней.

В соответствии с классификацией L.N. Owen (1980) у 11,5% пациентов диагностировали I стадию болезни, с максимальным диаметром опухоли до 1,8 см; у 39,3% диагностирована II стадия, с диаметром опухоли до 4,5 см; в 49,2% случаях диагностировали III стадию рака молочной железы, с диаметром более 5 см.

Средняя площадь опухоли до начала лечения составляла  $10,99 \pm 9,9 \text{ см}^2$ .

Объективный эффект лечения в группе составил 88,52% при: ПР – у 55,74%, ЧР более чем на 50% – у 32,78%, и стабилизации – у 11,47% животных (Таблица 3).

Таблица 3 – Эффективность лечения рака молочной железы собак и кошек

Количество пациентов	Эффективность лечения в группе				
	ОЭ	ПР	ЧР	СТ	ПРГ
%	88,52%	55,74%	32,78%	11,47%	-
n	54	34	20	7	-

Рецидив зарегистрирован у 21,3% (n=13 из 61): у двух животных после достижения ПР, у шести – после ЧР и у пяти на фоне стабилизации. У этих пациентов МБП равна 161 дню.

При этом медиана безрецидивного периода коррелировала с полученным ранее эффектом, при достижении ПР МБП = 478, а при частичной регрессии – МБП = 177 дней, и более быстрый рецидив отмечен при стабилизации МБП = 133 дня.

Медиана продолжительности жизни в группе составила 611 дней, годовая выживаемость достигнута у 86,89% животных и 2-х летняя выживаемость – у 36,07% пациентов. МБП в группе составила 527 дней, 1 год без рецидива прожили 77,05% животных и 2 года – 31,15% (Таблица 4).

Таблица 4 – Общая продолжительности жизни в группе животных с раком молочной железы

Выживаемость		Выживаемость (%) и количество животных (n)				
		3 мес.	6 мес.	1 год	1,5 года	2 года
МПЖ, дни	611	100%	100%	86,89%	55,74%	36,07%
		n=61	n=61	n=53	n=34	n=22
МБП, дни	527	100%	86,89%	77,05%	44,26%	31,15%
		n=61	n=53	n=47	n=27	n=19

## Результаты применения фотодинамической терапии при лечении злокачественных опухолей кожи животных

Всего с опухолями кожи было пролечено 56 животных, из них:

1. Базальноклеточная опухоль кожи – 35 животных (16 собак, 19 кошек);
2. Меланома кожи – 7 животных (4 собаки, 3 кошки);
3. Плоскоклеточный рак кожи – 14 собак.

Средний возраст пациентов в группе больных опухолями кожи составил  $11,59 \pm 2,32$  года.

Объективный эффект достигнут у 94,64% пациентов с опухолями, локализованными на коже, среди которых отмечали полную регрессию в 76,78%, частичную регрессию – в 17,86% и стабилизацию процесса – в 5,36% случаях (Таблица 5).

Таблица 5 – Эффективность лечения в группе собак и кошек с опухолями кожи

Количество пациентов	Эффективность лечения в группе с опухолями кожи				
	ОЭ	ПР	ЧР	СТ	ПРГ
%	94,64%	76,78%	17,86%	5,36%	-
n	53	43	10	3	-

У 19,64% (n=11) пациентов в группе больных опухолями кожи развился рецидив, медиана безрецидивного периода составила 219 дней. Медиана продолжительности жизни составила 927,5 дней, при этом выживаемость в течение трёх месяцев зарегистрирована у 100% пациентов (n=56), шести месяцев – у 92,86% (n=52), одного года – у 83,93% (n=47) и двух лет – у 60,7% животных (n=34) (Таблица 6).

Таблица 6 – Общая продолжительности жизни животных в группе с опухолями кожи

Выживаемость		Выживаемость (%) и количество животных (n)				
		3 мес.	6 мес.	1 год	1,5 года	2 года
МПЖ, дни	927,5	100%	92,86%	83,93%	75%	60,7%
		n=56	n=52	n=47	n=42	n=34
МБП, дни	219	100%	81,82%	63,64%	45,45%	36,4%
		n=11	n=9	n=7	n=5	n=4

## Результаты применения фотодинамической терапии при лечении базальноклеточной опухоли кожи животных

После проведения ФДТ наблюдалось побледнение или небольшая гиперемия тканей опухоли и изменение сосудистого рисунка. В течение 1–4 дней после ФДТ наблюдался отёк тканей опухоли, с увеличением опухоли в объёме до 1,5 раз вследствие фотодинамического эффекта.

Через 5–12 дней после фотодинамической терапии опухоль уменьшалась и подвергалась деструкции, на месте опухолевой ткани наблюдался некроз, образование гнойного экссудата или сухой струп (что случалось реже).

По классификации L.N. Owen (1980) 42,86% (n=15) пациентов классифицированы как T1, с максимальным диаметром опухоли до 2 см. У 34,29% (n=12) – T2, с диаметром от 2 до 5 см, и в 22,86% (n=8) – T3, с диаметром опухоли более 5 см. Объективный эффект в группе БКОК составил 97,14%, за счет: ПР у 88,57% и ЧР у 8,57% животных (Таблица 7).

Таблица 7 – Эффективность лечения в группе животных, прошедших ФДТ при БКОК

Количество пациентов	Эффективность лечения в группах				
	ОЭ	ПР	ЧР	СТ	Прогресс
%	97,14%	88,57%	8,57%	2,86%	0
n	34	31	3	1	0

Эффективность лечения непосредственно коррелировала с размером опухоли. Так, при опухолях до 5 см при T1 и T2 (I и II стадии) полная регрессия достигнута у 100% пациентов, а при опухолях более 5 см полная регрессия отмечена только в 50% случаях.

Рецидив развился у 11,43% пациентов (n=4, у собак). Время до рецидива у этих пациентов в среднем составило 258 дней. При этом рецидив зарегистрирован только при опухолях более 5 см, не получивших полный ответ на лечение.

Оценка зависимости скорости развития рецидива от эффекта лечения не выявила разницы во времени развития рецидива при ЧР (МБП= 239 дней) и СТ (МБП=254 дня).

Медиана продолжительности жизни составила 1000 дней, а медиана безрецидивного периода – 971 день. Выживаемость в течение одного года – 97,14%, полутра лет – 91,43%, двух лет – 77,14% (Таблица 8).

Таблица 8 – Общая продолжительность жизни в группе собак и кошек, прошедших ФДТ при базальноклеточной опухоли кожи

Выживаемость		Выживаемость (%) и количество животных (n)				
		3 мес.	6 мес.	1 год	1,5 года	2 года
МПЖ, дни	1000	100%	100%	97,14%	91,43%	77,14%
		n=35	n=35	n=34	n=32	n=27
МБП, дни	971	100%	100%	85,71%	82,86%	68,57%
		n=35	n=35	n=30	n=29	n=24

Анализ видовой специфичности лечения выявил различия между эффективностью у собак и кошек на основании частоты ПР, составившей 75% у собак и 100% у кошек. Кроме того, у собак выявлено 25% рецидивов (Таблица 9).

Таблица 9 – Сравнение эффективности ФДТ при базальноклеточной опухоли кожи у собак и кошек

<b>Вид животного</b>	<b>ОЭ</b>	<b>ПР</b>	<b>ЧР</b>	<b>Рецидив</b>	<b>МБП при рецидиве, дни</b>
Собаки	93,75% (n=15)	75% (n=12)	18,75% (n=3)	25% (n=4)	246,5
Кошки	100% (n=19)	100 % (n=19)	-	-	-

Подобный эффект наиболее вероятно связан с более крупным размером опухолей у собак, где у 50% пациентов была стадия Т3.

При этом не выявлена существенная разница в продолжительности жизни у собак и кошек при ФДТ БКОК (Таблица 10).

Таблица 10 – Сравнение МБП и МПЖ при ФДТ БКОК у собак и кошек

<b>Вид животного</b>	<b>МБП, дней</b>	<b>МПЖ, дней</b>	<b>6 мес.</b>	<b>1 год</b>	<b>1,5 года</b>	<b>2 года</b>
Собаки	1034,5	1077	100%	100%	87,5%	75%
Кошки	913	913	100%	100%	94,74%	78,95%

Таким образом, фотодинамическая терапия высокоэффективна при базальноклеточной опухоли кожи, при этом количество сеансов ФДТ прямо пропорционально размеру опухоли. В случае рецидива БКОК повторное лечение фотодинамической терапией имеет хорошие результаты и приводит к полной регрессии.

### **Результаты применения метода фотодинамической терапии для лечения плоскоклеточного рака кожи**

После ФДТ наблюдалось: небольшая гиперемия тканей опухоли и изменение сосудистого рисунка. В течение 2–5 дней после ФДТ наблюдался отёк тканей опухоли. После чего за 5–14 дней после ФДТ опухоль уменьшалась и подвергалась деструкции, на месте опухолевой ткани наблюдался некроз, образование гнойного экссудата или сухого струпа.

По классификации L.N. Owen (1980) у 71,43% (n=10) пациентов диагностировали I стадию болезни, у 28,57% (n=4) – II стадию.

Объективный эффект в группе животных с плоскоклеточным раком кожи (ПКРК) составил 92,85%, за счет: ПР у 64,28% и ЧР у 28,57% собак (Таблица 11).

Таблица 11 – Эффективность лечения ПКРК собак, методом ФДТ

<b>Количество пациентов</b>	<b>Эффективность лечения в группах</b>				
	<b>ОЭ</b>	<b>ПР</b>	<b>ЧР</b>	<b>СТ</b>	<b>ПРГ</b>
<b>%</b>	92,85%	64,28%	28,57%	7,14%	-
<b>n</b>	13	9	4	1	-

Эффективность лечения непосредственно коррелировала с размером опухоли. Наибольший эффект отмечен при опухолях до 2 см, среди которых полная регрессия достигнута в 88,9% случаях. При опухолях 2–5 см получали преимущественно частичную регрессию (75%), а полная регрессия – только в 25% случаях (Таблица 12).

Таблица 12 – Корреляция эффективности ФДТ в зависимости от размера ПКРК у собак

<b>Эффективность лечения</b>	<b>T1 (n=9)</b>	<b>T2 (n=4)</b>	<b>T3 (n=1)</b>
ПР	88,89% (n=8)	25% (n=1)	-
ЧР	11,11% (n=1)	75% (n=3)	100% (n=1)
СТ	-	-	-

Рецидив возникал в 21,43% случаях (n=3), медиана времени до прогрессирования у этих пациентов составила 110 дней. В основном рецидивировали опухоли более 2 см, при 2–5 см в диаметре – в 50%, и при опухолях более 5 см – в 100% случаях.

Отмечена корреляция времени до рецидива от размера опухоли: при T3 рецидив произошёл через 136 дней, а при T2 – у одного пациента через 110 дней, у второго – через 1257 дней.

Медиана продолжительности жизни и медиана безрецидивного периода составила – 343,5 дней. Выживаемость в течение одного года – 50%, двух лет – 35,7% (Таблица 13).

Таблица 13 – Общая продолжительность жизни в группе собак, прошедших ФДТ при ПКРК

<b>Выживаемость</b>		<b>Выживаемость (%) и количество животных (n)</b>				
		<b>3 мес.</b>	<b>6 мес.</b>	<b>1 год</b>	<b>1,5 года</b>	<b>2 года</b>
<b>МПЖ, дни</b>	343,5	100%	71,43%	50%	42,86%	35,71%
		n=14	n=10	n=7	n=6	n=5
<b>МБП, дни</b>	343,5	92,86%	71,43%	50%	42,86%	28,57%
		n=13	n=10	n=7	n=6	n=4

У пациентов без рецидива отмечена более долгая продолжительность жизни (МПЖ=343,5 дней), чем у пациентов с рецидивом (МПЖ=136 дней).

Таким образом, полученные результаты показывают, что ФДТ при плоскоклеточном раке кожи эффективна при опухолях до 2 см, то есть на II стадии, и относительно малоэффективна при опухолях более 5 см.

## Результаты применения метода фотодинамической терапии при лечении меланомы кожи у животных

После ФДТ наблюдалось потемнение тканей опухоли. В течение 2–5 дней после ФДТ наблюдался отёк тканей опухоли с увеличением в объёме до 1,5 раз, иногда усиление экссудации. Через 8–14 дней после ФДТ опухоль уменьшалась и подвергалась деструкции, на месте опухолевой ткани наблюдался некроз, гнойные выделения, экссудат.

По классификации L.N. Owen (1980) у 42,86% – 3 пациента (кошки) – диагностировали I стадию болезни, а у 57,14% – 4 пациента (собаки) – II стадию.

Объективный эффект в группе животных, прошедших ФДТ при меланоме кожи, составил 85,72%, за счет: ПР у 42,86% и ЧР у 42,86% пациентов (Таблица 14).

Таблица 14 – Эффективность лечения методом фотодинамической терапии меланомы кожи собак и кошек

Количество пациентов	Эффективность лечения в группах				
	ОЭ	ПР	ЧР	СТ	ПРГ
%	85,72%	42,86%	42,86%	14,28%	-
n	6	3	3	1	-

Эффективность лечения непосредственно коррелировала с размером опухоли. Наибольший эффект отмечен при опухолях до 2 см – у 100% пациентов отмечена полная регрессия, а при опухолях более 2 см наблюдали только частичную регрессию – у 75%, и без эффекта – у 25% пациентов (Таблица 15).

Таблица 15 – Корреляция эффективности ФДТ в зависимости от размера опухоли в группе животных с меланомой

Эффективность лечения	T1 (n=3)	T2 (n=4)
ПР	100% (n=3)	0
ЧР	-	75% (n=3)
СТ	-	25% (n=1)

Рецидив возникал в 57,14% случаях (n=4), медиана времени до прогрессирования у этих пациентов составляла 207,5 дней. Рецидив отмечен у пациентов с T2 в 100% случаях при ЧР и СТ, при этом время до рецидива не зависело от полученного эффекта (Таблица 16).

Таблица 16 – Зависимость рецидивирования от размера первичной опухоли и эффективности ФДТ

Эффективность лечения	Рецидив (%)	
	T1	T2
Рецидив в группе %	0	100% (n=4)
ЧР	0	75% (n=3)
СТ	0	25% (n=1)

Медиана продолжительности жизни при меланоме составляла 585 дней, а медиана безрецидивного периода составляла 219 дней. Выживаемость в течение: шести месяцев – 100%, одного года – 71,43%, полутра лет – 57,14%, двух лет – 42,86% (Таблица 17).

Таблица 17 – Общая продолжительность жизни в группе животных с меланомой кожи, прошедших ФДТ

Выживаемость		Выживаемость (%) и количество животных (n)				
		3 мес.	6 мес.	1 год	1,5 года	2 года
МПЖ, дни	585	100%	100%	71,43%	57,14%	42,86%
		n=7	n=7	n=5	n=4	n=3
МБП, дни	219	100	85,71%	42,86%	42,86%	42,86%
		n=7	n=6	n=3	n=3	n=3

При этом продолжительность жизни напрямую связана с эффективностью лечения и рецидивом: у животных с рецидивом МПЖ почти в 5 раз ниже (МПЖ=356 дней), чем у пациентов без рецидива (МПЖ=1471 день).

Анализ видовой специфичности лечения показал, что у кошек эффективность лечения значительно выше, чем у собак, при частоте ПР 100%, а также 5-кратным увеличением продолжительности жизни. Это связано с тем, что у кошек проведено лечение опухолей I стадии, при средней площади опухоли  $0,4 \pm 0,07 \text{ см}^2$ , а у собак при II стадии процесса, со средней площадью опухоли  $6,3 \pm 2,2 \text{ см}^2$  (Таблица 18).

Таблица 18 – Сравнение эффективности ФДТ меланомы кожи кошек и собак

Вид животного	ОЭ	ПР	ЧР	Рецидив, дни	МБП при рецидиве, дни	МПЖ, дни
Собаки	75% (n=3)	-	75% (n=3)	100	207,5	356
Кошки	100% (n=3)	100 % (n=3)	-	-	1471	1471

**Результаты применения метода фотодинамической терапии при лечении злокачественных опухолей ротовой полости у животных**

Всего с опухолями ротовой полости было пролечено 95 животных: 59 кошек и 36 собак (Таблица 19).

Таблица 19 – Распределение опухолей ротовой полости по морфологическому типу

Вид животного	n	%	Морфологический тип опухоли		
			Фибросаркома ротовой полости	Плоскоклеточный рак ротовой полости	Меланома ротовой полости
Собаки	36	37,9%	13,9% (n=5)	58,33% (n=21)	27,77% (n=10)
Кошки	59	62,1%	27,12% (n=16)	72,88% (n=43)	-

Средний возраст животных составил  $11,7 \pm 2,42$  года. Распределение животных по стадиям процесса в группе с опухолями ротовой полости представлено в Таблице 20.

Таблица 20 – Распределение животных в группе с опухолями ротовой полости

Стадия процесса		Т первичная опухоль		N регионарные ЛУ	M отдаленные метастазы
		T1	T2		
I	33,68%	T1	32	0	0
II	49,47%	T2	47	0	0
III	15,78%	T3	15	0	0
IV	1,05%	T4	1	0	1

Объективный эффект достигнут у 93,68% пациентов с опухолями ротовой полости, среди которых отмечали полную регрессию в 48,42%, частичную регрессию – в 45,26%, стабилизацию процесса – в 6,32% случаях (Таблица 21).

Таблица 21 – Эффективность лечения собак и кошек в группе с опухолями ротовой полости

Количество пациентов	Эффективность лечения в группе			
	ОЭ	ПР	ЧР	СТ
%	93,68%	48,42%	45,26%	6,32%
n	89	46	43	6



Рецидив отмечен у 30,53% (n=29 из 95), на фоне ПР у 4 (13,8%) пациентов, ЧР у 19 (65,5%) и 6 (20,7%) пациентов на фоне СТ. МБП в группе составила 447 дней, при этом время до прогрессирования у животных с рецидивом составило 215 дней.

Медиана времени до прогрессирования у пациентов, получивших рецидив, коррелировала с полученным ранее эффектом: при достижении полной регрессии МБП составила 273 дня, а при частичной регрессии – МБП составляла 203 дня, и рецидив при стабилизации – МБП=183 дня.

Медиана продолжительности жизни в группе составила 506 дней, годовая выживаемость достигнута у 75,79% животных и 2-х летняя выживаемость – у 24,21% (Таблица 22).

Таблица 22 – Общая продолжительность жизни животных в группе с опухолями ротовой полости

	МБП, дни	МПЖ, дни	Выживаемость (%)				
			3 мес.	6 мес.	1 год	1,5 года	2 года
%	447	506	100%	96,84%	75,79%	42,11%	24,21%
n	-	-	95	92	72	40	23

### Результаты применения метода фотодинамической терапии для лечения саркомы ротовой полости у животных

После ФДТ наблюдалось изменение поверхности опухоли, некоторое побледнение и появление мозаичного рисунка. В течение 2–4 дней после ФДТ наблюдался отёк тканей опухоли с небольшим увеличением в объёме. Через 8–14 дней после ФДТ опухоль подвергалась деструкции, на её месте наблюдался некроз, образование гнойного экссудата. Через 12–15 дней процессы разложения опухоли завершались.

В соответствии с международной классификацией L.N. Owen (1980) у 19,05% (n=4) животных выявлена I стадия (T1 – опухоль размером до 2 см) и у 80,95% (n=17) – II стадия (T2 – диаметр опухоли от 2 до 4 см). При этом не выявлено признаков инвазии или метастазирования опухолей. Опухоли локализовались на нижней челюсти и в углу рта.

Объективный эффект зарегистрирован у 95,24%, за счёт: ПР у 38,1%, ЧР у 57,14% пациентов (Таблица 23).

Таблица 23 – Эффективность лечения в группе животных, прошедших ФДТ фибросаркомы ротовой полости

Количество пациентов	Эффективность лечения в группах				
	ОЭ	ПР	ЧР	СТ	ПРГ
%	95,24%	38,1%	57,14%	4,76%	-
n	20	8	12	1	0

Эффективность лечения зависела от размера опухоли: при опухоли до 2 см в диаметре ПР отмечена в 100% случаях, а при размере от 2 до 4 см выявлена преимущественно ЧР в 70,59%, а ПР только у 29,41% пациентов (Таблица 24).

Таблица 24 – Корреляция эффективности ФДТ в зависимости от размера опухоли в группе животных с фибросаркомой ротовой полости

<b>Эффективность лечения</b>	<b>T1 (n=4)</b>	<b>T2 (n=17)</b>
ПР	100% (n=4)	29,41% (n=5)
ЧР	-	70,59% (n=12)
СТ	-	5,88% (n=1)

Рецидив развился у 42,86% пациентов (n=9). Медиана времени до рецидива этих пациентов составила 306 дней.

Частота развития рецидива напрямую зависела от размера опухоли. Так, при опухолях от 2 до 4 см рецидив отмечен у 52,94% пациентов, которые преимущественно получили ЧР опухоли; и не отмечен при опухолях до 2 см в диаметре.

Медиана продолжительности жизни составила 698 дней, а медиана безрецидивного периода – 403 дня. Выживаемость в течение одного года – 80,95%, и в течение двух лет – 42,86% (Таблица 25).

Таблица 25 – Общая продолжительность жизни в группе животных, прошедших ФДТ при фибросаркоме ротовой полости

<b>Выживаемость</b>		<b>Выживаемость (%) и количество животных (n)</b>				
		<b>3 мес.</b>	<b>6 мес.</b>	<b>1 год</b>	<b>1,5 года</b>	<b>2 года</b>
<b>МПЖ, дни</b>	698	100%	100%	80,95%	57,14%	42,86%
		n=21	n=21	n=17	n=12	n=9
<b>МБП, дни</b>	403	100%	95,24%	52,38%	42,86%	33,33%
		n=21	n=20	n=11	n=9	n=7

Анализ показал, что продолжительность жизни животных, получивших рецидив, в 2 раза меньше, чем у животных без рецидива (510 дней против 928 дней соответственно), и не различается при опухолях размером от 2 до 4 см, что связано с тем, что именно в этой группе и есть рецидив (Таблица 26).

Таблица 26 – Сравнение продолжительности жизни в группе животных, прошедших ФДТ фибросарком ротовой полости с рецидивом и без

Стадия болезни	МПЖ с рецидивом, дни	МПЖ без рецидива, дни
МПЖ в группе	510	928
T1	-	1477
T2	510	629

Отмечена сходная эффективность при фибросаркомах ротовой полости у кошек и собак (ОЭ=93,75% и 100% соответственно), однако у кошек отмечено 2 кратное увеличение процента рецидива по сравнению с собаками (50% против 20% соответственно), что, по всей видимости, указывает на большую агрессивность фибросарком у кошек (Таблица 27).

Таблица 27 – Сравнение эффективности ФДТ при фибросаркоме ротовой полости у собак и кошек

Вид животного	ОЭ	ПР	ЧР	Рецидив	МБП при рецидиве, дни
Собаки	100% (n=5)	40 % (n=2)	60% (n=3)	20% (n=1)	226
Кошки	93,75% (n=15)	37,5% (n=6)	56,25% (n=9)	50% (n=8)	316,5

При этом не выявлено различий МБП у собак и кошек, но выявлено 2 кратное увеличение МПЖ у кошек, относительно собак (719 против 403 дней). Следует отметить, что те кошки, которые прожили более 1,5 лет после ПР опухоли, умерли по причинам, не связанным с онкологией (Таблица 28).

Таблица 28 – Сравнение МБП и МПЖ при ФДТ фибросаркомы ротовой полости у собак и кошек

Вид животного	МБП, дней	МПЖ, дней	6 мес.	1 год	1,5 года	2 года
Собаки	403	403	100%	80 %	40 %	40 %
Кошки	410	719	100%	81,26%	62,5%	43,75%

### Результаты применения метода фотодинамической терапии при лечении плоскоклеточного рака ротовой полости животных

После ФДТ наблюдалось изменение поверхности опухоли в виде умеренной гиперемии тканей. В течение 2–4 дней после ФДТ наблюдался отёк тканей опухоли с относительно небольшим увеличением в объёме вследствие фотодинамического эффекта. Через 7–12 дней после ФДТ опухоль подвергалась деструкции, с дальнейшим некрозом, образованием гноя, экссудата и отложением фибрина. Процессы разложения опухоли завершались через 12–17 дней.

Всего в группе животных с плоскоклеточным раком слизистой ротовой полости 42 пациента: 11 собак и 31 кошка. Средний возраст собак –  $10,6 \pm 0,89$  лет, кошек –  $13,92 \pm 2,16$  лет. Средняя площадь опухоли –  $3,96 \pm 3,11$  см<sup>2</sup> (от 0,4 и до 11,52 см<sup>2</sup>).

В соответствии с международной классификацией L.N. Owen (1980) у 42,86% (n=18) пациентов диагностировали I стадию болезни (T1 – максимальный диаметр опухоли до 2 см), у 45,24% (n=19) выявлена II стадия (T2 – максимальный диаметр опухоли от 2 до 4 см), а у 11,9% (n=5) – III стадия (T3 – при диаметре более 4 см). У кошек и собак опухоль локализовалась в основном в области нижней челюсти.

Объективный эффект зарегистрирован у 100%, за счет: ПР у 54,76% и ЧР у 45,24%, прогрессирование болезни не выявлено (Таблица 29).

Таблица 29 – Эффективность лечения в группе животных, прошедших ФДТ ПКР слизистой ротовой полости

Количество пациентов	Эффективность лечения в группах				
	ОЭ	ПР	ЧР	СТ	ПРГ
%	100%	54,76%	45,24%	0	0
n	42	23	19	0	0

Эффективность лечения непосредственно коррелировала с размером опухоли. Так, при опухолях до 2 см в диаметре ПР достигнута у 77,78% пациентов, а при размере от 2 до 4 см – в 47,37% случаях, при опухолях более 4 см ПР не регистрировали (Таблица 30).

Таблица 30 – Корреляция эффективности ФДТ в зависимости от размера ПКР слизистой ротовой полости у собак и кошек

Эффективность лечения	T1 (n=18)	T2 (n=19)	T3 (n=5)
ПР	77,78% (n=14)	47,37% (n=9)	-
ЧР	22,22% (n=4)	52,63% (n=10)	100% (n=5)

Рецидив развился у 16,66% пациентов (n=7). Медиана времени до рецидива этих пациентов составила 203 дня.

Частота развития рецидива болезни так же зависела от первичного размера опухоли: при размере опухолевого узла до 2 см в диаметре рецидив отмечен в 5,5%, а при опухоли от 2 до 4 см – в 21% случаях. При опухолях более 4 см – в 50%. Рецидив не коррелировал с ранее полученным эффектом при проведении ФДТ.

Оценка зависимости скорости рецидива от эффективности лечения показала, что при полной регрессии рецидив развивается в течение 206 дней, а

при частичной – в среднем, в течение 163 дней, что не коррелировало со стадией болезни.

Медиана продолжительности жизни составила 486 дней, а медиана безрецидивного периода – 460 дней. Выживаемость в течение одного года – у 85,71%, двух лет – у 23,8% пациентов (Таблица 31).

Таблица 31 – Общая продолжительность жизни в группе собак и кошек, прошедших ФДТ при ПКР слизистой ротовой полости

Выживаемость		Выживаемость (%) и количество животных (n)				
		3 мес.	6 мес.	1 год	1,5 года	2 года
<b>МПЖ, дни</b>	486	100%	100%	85,71%	42,85%	23,8%
		n=42	n=42	n=36	n=18	n=10
<b>МБП, дни</b>	460	100%	95,24%	76,1%	35,71%	21,42%
		n=42	n=40	n=32	n=15	n=9

Анализ продолжительности жизни животных, получивших рецидив, не коррелировал с продолжительностью жизни между пациентами без рецидива и со стадией болезни. Таким образом, не выявлено существенных различий в этих группах.

Сравнительный видовой анализ показал большую эффективность ФДТ при плоскоклеточной карциноме в области челюсти при двукратном увеличении ПР у собак (81,82%) по сравнению с кошками (45,16%), при этом частота рецидивов практически одинаковая у обоих видов животных (Таблица 32).

Таблица 32 – Сравнение эффективности ФДТ при ПКР слизистой ротовой полости у собак и кошек

Вид животного	ОЭ	ПР	ЧР	Рецидив	МБП при рецидиве, дни
Собаки	100% (n=11)	81,82% (n=9)	18,18% (n=2)	18,18% (n=2)	163
Кошки	100% (n=31)	45,16% (n=14)	54,84% (n=17)	16,13% (n=5)	206

Кроме того, не выявлена разница МПЖ у кошек и собак, но отдалённые результаты показывают, что 1,5 и 2-х летняя выживаемость в 1,5 раза выше у кошек. Следует отметить, что кошки, прожившие более 1,5 лет после ФДТ без рецидива, умирали по причинам, не связанным с онкологией.

В группе животных с плоскоклеточным раком языка было 22 пациента: 10 собак и 12 кошек. Средний возраст собак –  $9,33 \pm 1,1$  года, кошек –  $13,2 \pm 2,5$  года. Средняя площадь опухоли –  $5,3 \pm 6,95$  см<sup>2</sup> (от 0,4 и до 23 см<sup>2</sup>).

В соответствие с международной классификацией L.N. Owen (1980) 45,45% (n=10) классифицировали как I стадию (T1 – максимальный диаметр

опухоли до 2 см), у 36,36% (n=8) выявлена II стадия (T2 – максимальный диаметр опухоли от 2 до 4 см), у 18,18 % (n=4) – III стадия (T3 – при диаметре более 4 см).

Объективный эффект зарегистрирован у 100%, за счет: ПР у 68,18% и ЧР 31,82% (Таблица 33).

Таблица 33 – Эффективность лечения в группе животных, прошедших ФДТ плоскоклеточного рака языка

Количество пациентов	Эффективность лечения в группе				
	ОЭ	ПР	ЧР	СТ	ПРГ
%	100%	68,18%	31,82%	0	0
n	22	15	7	0	0

Эффективность лечения непосредственно коррелировала с размером опухоли. Так, при опухолях диаметром до 2 см ПР достигнута у 90% пациентов, при размере от 2 до 4 см – ПР в 62,5%, а при опухолях более 4 см в диаметре – ПР только в 25% случаях (Таблица 34).

Таблица 34 – Корреляция эффективности ФДТ в зависимости от размера опухоли в группе животных с ПКР языка

Эффективность лечения	T1 (n=10)	T2 (n=8)	T3 (n=4)
ПР	90% (n=9)	62,5% (n=5)	25% (n=1)
ЧР	10% (n=1)	37,5% (n=3)	75% (n=3)

Рецидив развился у 31,8% пациентов (n=7). МБП у пациентов, получивших рецидив, составила 199 дней.

Частота развития рецидива болезни так же зависела от первичного размера опухоли: при размере опухолевого узла до 2 см в диаметре рецидив отмечен в 10%, при опухоли от 2 до 4 см – в 50% случаях, при опухолях более 4 см в диаметре – в 75% случаях. Рецидив не коррелировал с ранее полученным эффектом при проведении ФДТ.

Оценка зависимости скорости рецидивирования от эффективности лечения показала, что при полной регрессии рецидив развивается в течение 311 дней, а при частичной – в среднем, в течение 189 дней, что не коррелировало со стадией болезни.

Медиана продолжительности жизни составила 526,5 дней, а медиана безрецидивного периода – 500 дней. Выживаемость в течение одного года – у 68,18% пациентов, двух лет – у 27,27% (Таблица 35).

Таблица 35 – Общая продолжительность жизни в группе животных, прошедших ФДТ ПКР языка

Выживаемость		Выживаемость (%) и количество животных (n)				
		3 мес.	6 мес.	1 год	1,5 года	2 года
<b>МПЖ, дни</b>	526,5	100%	100%	68,18%	36,36%	27,27%
		n=22	n=22	n=15	n=8	n=6
<b>МБП, дни</b>	500	100%	90,9%	63,64%	0	0
		n=22	n=20	n=14	n=0	n=0

Анализ продолжительности жизни животных показал отсутствие корреляции в продолжительности жизни между пациентами с рецидивом и без рецидива.

Сравнительный анализ не выявил разницы в эффективности лечения между кошками и собаками. Однако, у кошек в 2 раза чаще диагностировали рецидив – 41,66% против 20% у собак (Таблица 36).

Таблица 36 – Сравнение эффективности ФДТ при ПКР языка у собак и кошек

Вид животного	ОЭ	ПР	ЧР	Рецидив	МБП при рецидиве, дни
Собаки	100% (n=10)	70% (n=7)	30% (n=3)	20% (n=2)	195
Кошки	100% (n=12)	66,67% (n=8)	33,33% (n=4)	41,66% (n=5)	199

Существенной разницы в МБП и МПЖ при ПКР языка у собак и кошек не выявлено.

### **Результаты применения метода фотодинамической терапии при лечении меланомы ротовой полости у животных**

После ФДТ видимых изменений не наблюдалось. В течение 3–7 дней возникал отёк тканей опухоли с увеличением в объёме вследствие фотодинамического эффекта.

Через 10–16 дней после ФДТ опухоль подвергалась деструкции, в этом месте наблюдался некроз, гнойные выделения, экссудат. Через 13–20 дней процессы деструкции опухоли завершались.

В соответствие с международной классификацией L.N. Owen (1980) у 40% (n=4) собак выявлена T2 стадия (размер опухоли от 2 до 4 см) и у 60% (n=6) – T3 (при диаметре более 4 см), при этом у 1 собаки отмечено лимфогенное метастазирование. Опухоли локализовались в области нижней челюсти.

Объективный эффект зарегистрирован у 50%, за счёт: ЧР у 50% и прогрессирование отмечено у 10% (Таблица 37).

Таблица 37 – Эффективность лечения в группе собак, прошедших ФДТ меланомы

Количество пациентов	Эффективность лечения в группах				
	ОЭ	ПР	ЧР	СТ	ПРГ
%	50%	0	50%	40%	10
n	5	0	5	4	1

Эффективность лечения не зависела от размера опухоли, однако при опухолях больше 4 см у 16,66% (10% от общего числа) отмечено прогрессирование.

Рецидив развился у 60% пациентов (n=6). Медиана времени до рецидива этих пациентов составила 202,5 дней.

Частота развития рецидива болезни не зависела от размера первичной опухоли или ранее полученного результата лечения.

При оценке зависимости продолжительности медианы безрецидивного периода от лечебного эффекта у собак не выявлена корреляция между полученным эффектом и скоростью рецидивирования опухоли. Таким образом, скорость рецидива не зависела от эффективности лечения. При этом замечено, что при размере опухоли до 4 см, в случае ПР время до рецидива в 2-3 раза дольше, чем при ЧР и ПРГ.

Медиана продолжительности жизни составила 315 дней, а медиана безрецидивного периода – 256 дней. Выживаемость в течение одного года – 50%, полутра лет – 20% (Таблица 38).

Таблица 38 – Общая продолжительность жизни в группе собак, прошедших ФДТ меланомы

Выживаемость		Выживаемость (%) и количество животных (n)			
		3 мес.	6 мес.	1 год	1,5 года
<b>МПЖ, дни</b>	315	100%	70%	50%	20%
		n=10	n=7	n=5	n=2
<b>МБП, дни</b>	256	80%	70%	20%	20%
		n=8	n=7	n=2	n=2

Анализ продолжительности жизни животных не выявил корреляцию у пациентов, получивших рецидив и без него.

### **Результаты изучения безопасности применения метода фотодинамической терапии у животных**

Для изучения безопасности применения метода ФДТ у животных мы провели следующие исследования:



1. Экспериментально апробировано внутривенное введение фотосенсибилизатора Фотодитазин на 289-ти животных, и изучены побочные реакции;

2. Изучение отсроченных побочных реакций в течение периода выведения фотосенсибилизатора Фотодитазин при однократном и многократном введении;

3. Гематологические и биохимические исследования проб крови собак и кошек до и после проведения фотодинамической терапии;

4. Облучение кожных покровов и слизистой оболочки ротовой полости у экспериментальных животных лазерным излучением (в терапевтических дозах – до 1000 Дж/см<sup>2</sup>) с длиной волны 660±2 нм, без введения фотосенсибилизатора.

**Проведение экспериментальной апробации фотосенсибилизатора.** Из 289 пролеченных нами животных (166 кошек и 123 собаки), которым в качестве фотосенсибилизатора вводился Фотодитазин, только у трёх животных мы обнаружили побочную реакцию на введение препарата в виде аллергической реакции. Подобные реакции возникли у кошки породы метис и у двух собак породы такса (в анамнезе – аллергики). Аллергическая реакция у этих животных развивалась в течение 30 минут после внутривенного введения фотосенсибилизатора Фотодитазин и проявлялась появлением зуда, отёками в области морды – отёками губ и вокруг глаз, гиперемией кожи головы, учащением дыхания и проявлением беспокойства животного. Данная реакция хорошо и быстро купировалась внутривенным введением препарата димедрол (в дозе 1 мг/кг МТ) или преднизолон (в дозе 1 мг/кг МТ), все симптомы при этом проходили в течение 15–20 минут.

Таким образом, частота возникновения побочных реакций на фотосенсибилизатор Фотодитазин, по нашим данным, составляет не более 1 %, а именно – 1,0 %.

**Изучение отсроченных побочных реакций.** После введения фотосенсибилизатора Фотодитазин в организм пациента наиболее частым побочным эффектом является повышение фоточувствительности, которое выражается в гиперемии или ожогах открытых частей тела, на которые попадает солнечный свет, поэтому необходимо соблюдать световой режим и избегать прямых солнечных лучей в течение периода выведения фотосенсибилизатора из организма (для Фотодитазина этот период равен 48 часам). У животных в отличие от людей шерстный покров хорошо защищает кожу от инсоляции, незащищенными остаются носовое зеркало, глаза, ушная раковина и у некоторых – кончик хвоста. Также в группе повышенного риска – животные без шерстного покрова. При соблюдении соответствующего светового режима нами не было отмечено подобных побочных реакций ни у одного из пролеченных животных.

**Исследование показателей крови.** Мы проводили отбор проб крови у 96 кошек и 73 собак до фотодинамической терапии и через двое суток после лечения, с целью определить возможное влияние терапии на состав крови пациентов.

При исследовании гематологических параметров показано, что наиболее значимые отклонения обнаружены среди следующих параметров: уровень лейкоцитов после облучения возрос на 18% (с  $8,9 \pm 0,66$  до  $10,5 \pm 0,89 \times 10^9/\text{л}$ ), в лейкоцитарной формуле уровень эозинофилов снизился на 28% (с  $2,0 \pm 0,34\%$  до  $1,44 \pm 0,2\%$ ), уровень сегментоядерных нейтрофилов возрос на 11% (с  $63,9 \pm 2,45\%$  до  $70,6 \pm 1,32\%$ ), содержание лимфоцитов снизилось на 21% (с  $27,7 \pm 2,31\%$  до  $21,8 \pm 1,44\%$ ). Следует отметить, что все показатели находились в пределах нормальных значений для данного вида животных.

На наш взгляд, изменение гематологических показателей связано с разрушением опухолевых клеток и, как следствие, возникновением местной воспалительной реакции тканей, что является ожидаемым для данного вида лечения и говорит о закономерной реакции организма.

Наиболее значимые отклонения биохимических параметров крови обнаружены у следующих показателей: на 13% возрос уровень глюкозы после облучения (с  $5,4 \pm 0,29$  до  $6,1 \pm 0,4$  ммоль/л), на 19% снизился уровень ГГТ после облучения (с  $3,2 \pm 0,35$  до  $2,6 \pm 0,41$  Ед/Л). Несмотря на эти изменения все показатели биохимического состава крови находились в пределах нормальных значений для данного вида животных.

Следует отметить, что препарат Фотодитазин применялся онкологическим больным, которые имели сопутствующие патологии: патологии почек, гепатобиллиарной системы, поджелудочной железы, эндокринной системы, сердечно-сосудистой системы и пр. В основном это были: хроническая болезнь почек, панкреатит, гипотиреоз, гепатоз, эндокардиоз митрального клапана, гипертрофия левого предсердия и пр. Большинство пациентов были возрастные. У всех перечисленных пациентов не было обнаружено отрицательного влияния фотосенсибилизатора Фотодитазин на течение сопутствующих болезней и на картину крови.

**Облучение лазером без введения фотосенсибилизатора.** Для исследования влияния только лазерного излучения на ткани животных проводили облучение кожи и слизистой оболочки ротовой полости экспериментальных животных, при помощи диодного лазера, генерирующего лазерный луч с длиной волны  $660 \pm 2$  нм (который используется для проведения фотодинамической терапии), дозы облучения составляли: 300, 500, 600, 800, 900, 1000 и 1500 Дж/см<sup>2</sup>. После облучения наблюдение осуществлялось в течение 8 часов. Оценка эффекта проводилась визуально и пальпаторно.

При облучении кожных покровов и слизистой ротовой полости животных только лазерным излучением с длиной волны  $660 \pm 2$  нм (без введения фотосенсибилизатора) мы не обнаружили какого-либо повреждающего действия при использовании терапевтических доз лазерного излучения.

При этом превышение гипертермического порога (температура более 42°C) при облучении слизистой ротовой полости наблюдалось при дозе 1000 Дж/см<sup>2</sup> (Рисунок 2).

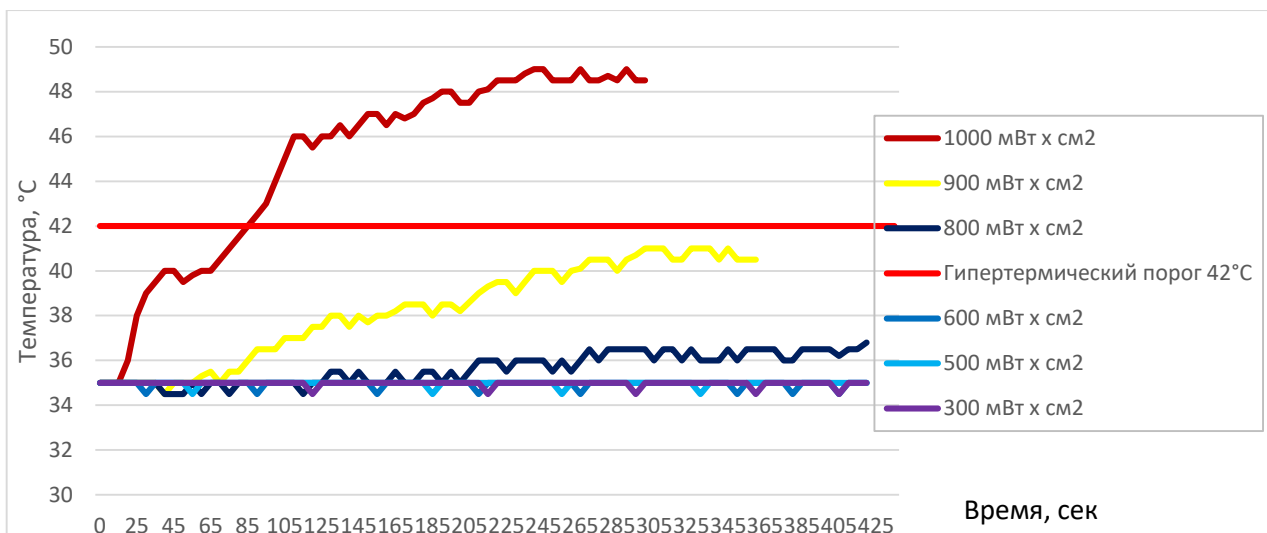


Рисунок 2 – График изменения температуры на слизистой ротовой полости при различной дозе лазерного излучения

Превышение гипертермического порога (температура более 42°C) при облучении кожи наблюдалось при дозе 900 Дж/см² и более (Рисунок 3).

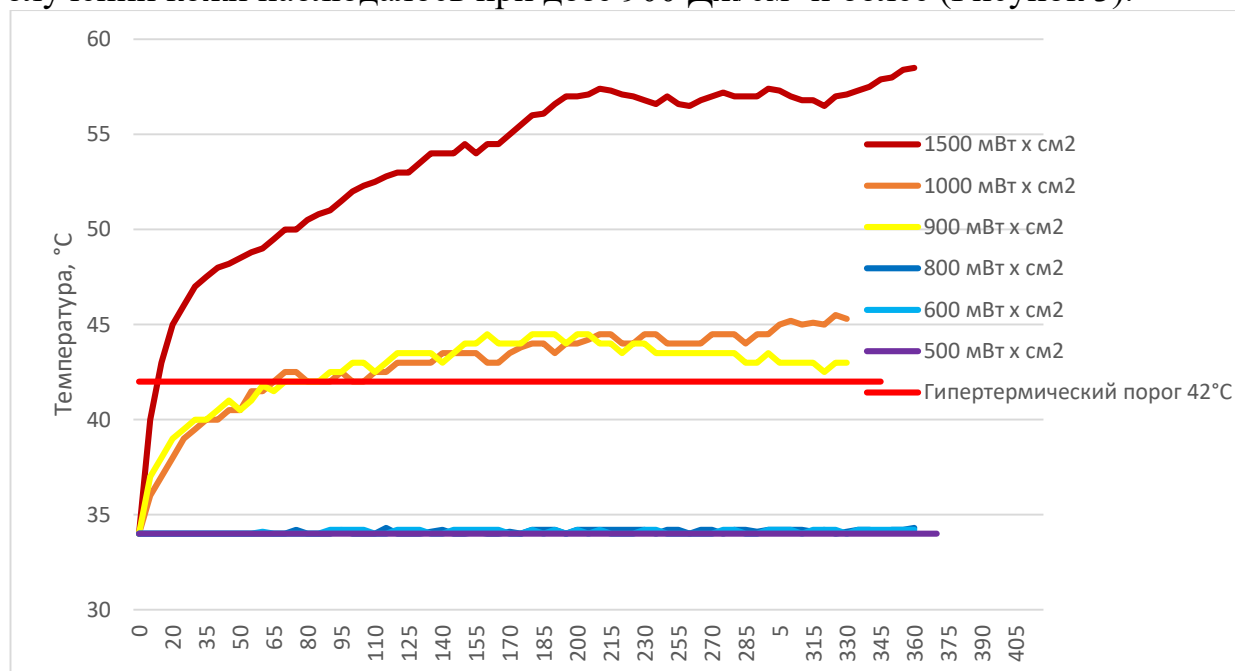


Рисунок 3 – График изменения температуры на коже при различном лазерном воздействии

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящей работе доказана эффективность фотодинамической терапии как нового направления лечения злокачественных опухолей у животных.

**Фотодинамическая терапия рака молочной железы.** Оценка 3-х курсов ФДТ рака молочной железы (без признаков регионарного и отдалённого метастазирования) показала сходную эффективность у собак и кошек. ОЭ на лечении отмечен у 91,66% кошек и у 84% собак, за счёт относительно схожей частоты полных регрессий – 58,3% и 52% соответственно.

Также схож процент животных, не имеющих ответ на лечение: у собак 32% и 33,33% у кошек. Отмечено схожее количество рецидивов на уровне 19,4% у кошек и 24% у собак при аналогичной продолжительности безрецидивного периода 161 и 154,5 дней соответственно.

Отмечается хорошая продолжительность жизни животных: МПЖ у собак – 571 день, у кошек – 624 дня; МБП – у собак 516 дней, у кошек – 533,5 дней.

Лечебный эффект коррелирует со стадией болезни. Так, при I и II стадиях РМЖ объективный эффект равнялся 100% у собак и кошек, при III стадии ОЭ у собак составлял 33,33% (за счёт только 33,33% ЧР), у кошек составлял 85,71% (за счёт 28,57% ПР и 57,14% ЧР). Таким образом, при III стадии РМЖ ФДТ практически в три раза эффективнее у кошек, чем у собак. Рецидив у кошек происходил при III стадии РМЖ в 33,33% случаях, у собак рецидивирование было в 30% случаях при II стадии и в 50% при III стадии РМЖ, что говорит о необходимости проведения большего количества курсов ФДТ у данных групп пациентов ввиду большего размера опухолей.

**Фотодинамическая терапия опухолей кожи.** Исходя из результатов наших исследований, видно, что опухоли кожи хорошо поддаются лечению методом ФДТ. Объективный эффект достигнут у 94,64% животных в данной группе, среди которых отмечали полную регрессию в 76,78%, частичную регрессию – в 17,86% и стабилизацию процесса – в 5,36% случаях. МБП составила 219 дней, МПЖ – 927,5 дня.

ФДТ проявила высокую эффективность при БКО кожи, лимитированную размером опухоли. Так, у собак, где 50% опухолей классифицированы как Т3, полная регрессия опухоли отмечена в 75%, а у кошек, при опухолях, классифицируемых в 42% как Т2 и 58% как Т1, полная регрессия отмечена в 100% случаях. Выявленный 25% рецидив обусловлен большими размерами опухоли и отмечен только у собак с Т3 стадией. При этом возникновение рецидива не сказывается на МПЖ и выживаемости пациентов, двухлетняя выживаемость у собак и кошек составляет 75% и 78,95% соответственно. Существенных видовых особенностей в эффективности лечения замечено не было (ОЭ у собак – 93,75%, у кошек – 100%).

Меньшую эффективность отмечают при ПКР кожи у собак. Объективный эффект составил 92,85%, за счёт: ПР у 64,28% и ЧР у 28,57%, рецидив развивался у 21,43% собак. Однако, анализ продолжительности жизни показывает снижение МБП и МПЖ: продолжительность жизни в 3 раза меньше, чем у пациентов с БКО кожи, при полуторалетней выживаемости у 42,86% и двухлетней у 35,71% собак.

Относительно низкая эффективность отмечена при 3-х курсах ФДТ меланомы кожи собак. Так, у собак со II стадией меланомы кожи ОЭ=75%, за счёт только ЧР, при этом рецидив отмечался в 100% случаях. В отличие от кошек, у которых при I стадии меланомы кожи ОЭ=100%, за счёт только ПР. Более высокая эффективность лечения меланомы кожи кошек относительно собак, по всей видимости, связана с размером опухоли, которая у кошек в среднем была в 16 раз меньше, чем у собак ( $0,4 \pm 0,075 \text{ см}^2$  и  $6,28 \pm 2,22 \text{ см}^2$

соответственно). Медиана продолжительности жизни и безрецидивного периода у кошек больше, чем у собак, в 4 и 7 раз соответственно.

Таким образом, лучше всего поддается фотодинамической терапии БКОК и меланомы кожи кошек (ОЭ=100%), что, скорее всего, связано с небольшими размерами новообразований, БКОК собак также хорошо поддается лечению данным методом (ОЭ=93,75%). ПКР собак лечится несколько хуже, но тем не менее с хорошим эффектом (ОЭ=92,85%).

Относительно хуже всего реагирует на лечение меланомы кожи собак, рецидив при которой возникал в 100% случаях (ОЭ=75%, за счёт только ЧР).

Наибольшее время жизни наблюдается при БКОК у собак и кошек (МПЖ=1077 и 913 дней соответственно); у кошек с меланомой кожи (МПЖ=1471 день). При этом 75% собак и 78,95% кошек при БКОК проживают более двух лет, в то время как кошки с меланомой кожи переживают двухлетний порог в 42,86% случаях. Среднее время жизни у собак с меланомой и ПКР кожи практически одинаковое (356 и 343,5 дней соответственно), однако ни одна собака с меланомой кожи не переживает двухлетний порог, в то время как 35,71% собак с ПКР кожи живут более двух лет.

**Фотодинамическая терапия фибросаркомы.** Нашими исследованиями показано, что фибросаркома хорошо поддается фотодинамической терапии: объективный эффект в группе животных с саркомой мягких тканей составил 89,6% (при ПР у 77,92%, ЧР у 11,69% и стабилизации у 9,09%). МБП составила 627 дней, МПЖ – 676 дней.

Сравнительный анализ стадии процесса показал, что в отличие от собак, кошки чаще поступали на приём с местно-распространёнными и инвазивными опухолями, а у собак диагностированы чаще опухоли на I стадии болезни.

ФДТ показала сходную эффективность у собак и кошек. Существенных видовых особенностей в эффективности лечения замечено не было: ОЭ на лечении отмечен у 87,75% кошек и у 92,86% собак, за счёт схожей частоты полных регрессий – 75,5% и 82,14% соответственно. Также схож процент животных, не имеющих ответ на лечение: у собак 7,14% и 10,2% у кошек, при этом у 2,04 кошек отмечено прогрессирование болезни. Так, отмечено схожее количество рецидивов на уровне 34,7% у кошек и 28,57% у собак, при аналогичной продолжительности безрецидивного периода 640 и 573,5 дней соответственно и медиане продолжительности жизни 698 и 611 дней соответственно. При этом около половины пациентов пережило двухлетний временной интервал (42,86% собак и 51,02% кошек).

Основным прогностическим критерием ответа на лечение являлся размер первичного опухолевого очага –  $\leq 5$  см, при котором можно ожидать большую частоту полной регрессии опухоли после 3-х курсов ФДТ у кошек 100%, против около 40% при опухолях более 5 см. И у собак 91,6%, против 57% при опухолях более 5 см. Кроме того, при стадии T1-2 мы наблюдали низкий процент рецидива у кошек – 3,7%, против около 80% при опухолях более 5 см. И у собак – 25%, против около 60% при опухолях более 5 см. При размере опухоли менее 5 см наблюдается более продолжительный безрецидивный период, а также выявлена

прямая корреляция продолжительности безрецидивного периода от эффективности лечения. Так, при полной регрессии опухоли медиана безрецидивного периода составляет: у собак – 687,5 дней, у кошек – 573 дня, а при стабилизации: у собак – 196 дней, у кошек – 144 дня.

Медиана безрецидивного периода напрямую коррелирует с эффектом лечения после проведения фотодинамической терапии.

При этом анализ продолжительности жизни показывает, что выживаемость животных, получивших фотодинамическую терапию фибросаркомы, не зависит от полученного результата лечения и не зависит от медианы продолжительности безрецидивной выживаемости.

**Фотодинамическая терапия опухолей ротовой полости.** По данным наших исследований видно, что опухоли ротовой полости относительно хорошо поддаются лечению методом ФДТ. Так, объективный эффект в данной группе достигнут у 93,68% животных, среди которых отмечали полную регрессию в 48,42%, частичную регрессию – в 45,26%, и стабилизацию процесса – в 6,32% случаях. МБП составила 447 дней, МПЖ – 506 дней. При этом 75,79% животных прожили более года, а 24,21% – более двух лет.

Анализ полученных результатов показывает, что при опухолях в области ротовой полости ФДТ наиболее эффективна при плоскоклеточном раке ротовой полости. Эффективность зависит от локализации опухоли и вида животного. Так, при ПКР в области слизистой максимальный эффект у собак – до 81,82% случаев при ПР, и более низкий эффект у кошек при частоте ПР до 45,16%, при этом отмечена схожая частота рецидива у кошек и собак до 18,18% и 16,13% соответственно. При локализации ПКР в области языка отмечен схожий объективный эффект у кошек и собак при ПР – 66,67% и 70% соответственно, однако у кошек зарегистрировано значительно большее количество рецидива – 41,66%, против 20% у собак.

При анализе эффективности ФДТ при фибросаркоме ротовой полости не выявлено видовой специфичности (ОЭ у собак – 100%, у кошек – 93,75%). Частота ПР составила 40% у собак и 37,5% у кошек, однако у кошек отмечено 2-кратное увеличение процента рецидива до 50%, против 20% у собак.

Наименьшую эффективность ФДТ наблюдали при меланоме, где не отмечено полной регрессии опухоли, а частичная составила только 50%, при 60% рецидиве (ОЭ – 50%).

Из опухолей ротовой полости лучше всего поддается фотодинамической терапии, с ОЭ=100%, у собак – ПКР языка и слизистой ротовой полости, фибросаркома; у кошек – ПКР слизистой ротовой полости, рецидив при этом развивался в 20%, 18,18%, 20% и 16,13% случаях соответственно. Время до рецидива почти одинаково при всех опухолях, за исключением фибросаркомы ротовой полости у кошек и собак, при которой этот период практически в 1,5 раза больше, чем при остальных новообразованиях.

Анализируя отдалённые результаты лечения, мы не выявили существенных отличий в МБП и МПЖ в группе животных с опухолями ротовой полости. За исключением кошек с фибросаркомой ротовой полости, у которых

МПЖ практически в 2 раза (719 дней) больше, чем у других животных в группе. А также почти в 2 раза чаще при фибросаркоме ротовой полости кошки и собаки переживают двухгодичный порог – в 43,75% и 40% случаях соответственно.

Выраженное влияние ФДТ на гематологические показатели отсутствовало, а также не было обнаружено какого-либо влияния на сопутствующую патологию или её прогрессирование на фоне лечения ФДТ. При соблюдении светового режима фототоксичность также отсутствовала.

Представленные данные характеризуют применение метода ФДТ как высокоэффективную противоопухолевую терапию со слабо выраженными побочными эффектами, которые связаны с некрозом опухоли и воспалением в области воздействия.

Поэтому метод фотодинамической терапии может быть рекомендован в качестве локального способа лечения опухолей кожи (за исключением меланомы кожи собак), I, II и III стадии рака молочной железы у собак и кошек, саркомы мягких тканей и опухолей ротовой полости. Относительно низкий эффект лечения меланомы ротовой полости собак, по всей видимости, связан как с биологией опухолевого роста, с агрессивностью опухоли, так и с наличием гранул меланина в цитоплазме клеток меланомы, которые могут задерживать и экранировать лазерное излучение, вследствие чего не происходит должной активации фотосенсибилизатора.

На данный момент можно определить следующие показания для фотодинамической терапии у мелких домашних животных:

- опухоли ротовой полости: I и II стадии ПКР слизистой ротовой полости, языка и фибросаркома ротовой полости. Но лимитировано по объёму первичной опухоли, которая составляет не более 4 см;
- рак молочной железы I и II стадии у кошек и собак;
- фибросаркома I и II стадии у кошек и собак, без инвазии в подлежащие ткани;
- опухоли кожи: базальноклеточная опухоль кожи собак и кошек; плоскоклеточный рак кожи собак при I и II стадии; меланома кожи у кошек при I стадии.

ФДТ может быть показана для лечения этих патологий в качестве альтернативы хирургическому лечению и лучевой терапии.

Особенно следует отметить эффективность использования ФДТ для лечения опухолей сложной локализации, таких как, например, саркома и ПКР ротовой полости. Что позволяет сохранить анатомическую целостность организма, проводя органосохранное лечение. Относительно высокая эффективность ФДТ при данных патологиях позволяет рекомендовать данный метод как альтернативу другим методам лечения, таким как хирургия, лучевая и химиотерапия.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработаны новые эффективные режимы применения фотодинамической терапии злокачественных опухолей у мелких домашних животных различного генеза, а также опухолей сложной локализации. Данная методика успешно внедрена в клиническую ветеринарную практику и используется для лечения новообразований у животных в ветеринарных клиниках России.

2. Разработана новая высокоэффективная методика фотодинамической терапии фибросарком у мелких домашних животных. В группе животных с саркомой мягких тканей объективный эффект составил 89,6% при: ПР у 77,92%, ЧР у 11,69% животных. При этом: МПЖ = 676 дней, МБП = 573 дня.

3. Метод фотодинамической терапии показал высокую эффективность при лечении рака молочной железы у мелких домашних животных. Объективный эффект лечения в группе составил 88,52% при: ПР у 55,7%, ЧР у 32,7% животных. При этом: МПЖ = 611 дней, МБП = 527 дней.

4. Разработаны эффективные методики фотодинамической терапии злокачественных опухолей кожи (меланомы, базальноклеточного и плоскоклеточного рака) у мелких домашних животных. Объективный эффект в данной группе достигнут у 94,64% животных при: ПР у 76,78% и ЧР у 17,86%. При этом: МПЖ = 927,5 дней, МБП = 219 дней.

5. Разработаны высокоэффективные методики органосохраняющего способа лечения опухолей ротовой полости (саркомы, меланомы и плоскоклеточного рака) у мелких домашних животных при помощи фотодинамической терапии. Объективный эффект, в данной группе, равен 93,68%, за счет: ПР=48,42% и ЧР=45,26%. При этом: МПЖ = 506 дней, МБП = 447 дней.

6. При применении фотодинамической терапии отмечены побочные эффекты в виде аллергической реакции, на введение фотосенсибилизатора Фотодитазин с частотой 1,0%. Показано, что лазерное излучение в дозах до 900 Дж не оказывает негативного влияния на кожу и слизистые животных, таким образом подтверждено, что фотодинамический эффект у животных происходит только при облучении лазером тканей организма, которому предварительно введен фотосенсибилизатор. Приведенные сведения доказывают безопасность применения ФДТ у мелких домашних животных.

7. Теоретические положения: развитие отрицательной селекции происходит в результате действия иммунной системы на определенный пул онкологических клеток, в то время как другой пул (с иначе измененными рецепторами клетки) не подвергается действию, продолжает развиваться, дает рост опухоли и в результате отрицательной селекции формируется определенный гистотип.

8. Теоретические положения: терапевтический эффект ФДТ обусловлен изменением структуры рецептора и снятием защиты опухолевой клетки от действия иммунного надзора. Таким образом, выраженный терапевтический эффект складывается из восстановления полноценного



воздействия иммунной системы и прямого цитотоксического действия активных форм кислорода.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ**

1. Методика фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики новообразований у мелких домашних животных (Утв. Руководителем секции зоотехнии и ветеринарии Отделения сельскохозяйственных наук РАН Калашниковым В.В. 20.04.2021 г.).

2. Методика фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики рака молочной железы у мелких домашних животных (Утв. Директором Института ветеринарии, ветеринарно-санитарной экспертизы и агробезопасности ФГБОУ ВО «Московский Государственный Университет Пищевых Производств» Уша Б.В. 12.11.2021 г.).

3. Фотодинамическая терапия злокачественного новообразования животного. Давыдов Е.В. // Патент на изобретение RU 2604412 С2, 10.12.2016. Заявка № 2015116337/15А от 29.04.2015.

4. Флуоресцентная диагностика злокачественного новообразования животного. Давыдов Е.В., Коробов С.С. // Патент на изобретение RU 2604388, 10.12.2016. Заявка № 2015116336/14А от 29.04.2015.

5. При фотодинамической терапии опухолей у мелких домашних животных рекомендуются следующие дозы облучения: саркома мягких тканей – 300-600 Дж/см<sup>2</sup>; рак молочной железы – 300-450 Дж/см<sup>2</sup>; базальноклеточный рак кожи – 300-400 Дж/см<sup>2</sup>; плоскоклеточный рак кожи – 300-400 Дж/см<sup>2</sup>; меланома кожи – 400-450 Дж/см<sup>2</sup>; саркома ротовой полости – 400-450 Дж/см<sup>2</sup>; плоскоклеточный рак ротовой полости – 350-450 Дж/см<sup>2</sup>; меланома ротовой полости – 400-450 Дж/см<sup>2</sup>.

### **СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

#### **Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ:**

1. **Давыдов, Е.В.** Флуоресцентная диагностика рака молочной железы собак и кошек / **Е.В. Давыдов** // Ветеринарный врач. - 2022. - № 6. - С. 25-29.

2. **Давыдов, Е.В.** Гистологическое исследование лечебного патоморфоза базальноклеточного рака кожи после фотодинамической терапии / **Е.В. Давыдов** // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. - 2022. - № 4 (56). - С. 33-37.

3. **Давыдов, Е.В.** Флуоресцентная диагностика базальноклеточного рака кожи у собак / **Е.В. Давыдов** // Вестник алтайского государственного аграрного университета. – 2022. - № 5 (211). - С. 81-85.

4. **Давыдов, Е.В.** Фотодинамическая терапия плоскоклеточного рака кожи у собак / **Е.В. Давыдов** // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. - 2022. - № 2 (54). - С. 38-41.
5. **Давыдов, Е.В.** Клинический случай фотодинамической терапии рака молочной железы кошки / **Е.В. Давыдов, Ю.С. Немцева** // Вестник алтайского государственного аграрного университета. – 2022. - № 8 (214). - С. 80-85.
6. **Давыдов, Е.В.** Флуоресцентная диагностика базальноклеточного рака кожи у кошек / **Е.В. Давыдов** // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. - 2022. - № 1 (53). - С. 53-55.
7. Уша, Б.В. Фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи у собак / Б.В. Уша, **Е.В. Давыдов, Ю.С. Немцева** // Вестник алтайского государственного аграрного университета. – 2022. - № 5 (211). - С. 76-81.
8. **Давыдов, Е.В.** Определение патоморфоза рака молочной железы при проведении фотодинамической терапии / **Е.В. Давыдов, Б.В. Уша, Ю.С. Немцева, А.В. Марюшина** // Вестник алтайского государственного аграрного университета. – 2022. - № 10 (216). - С. 57-62.
9. **Давыдов, Е.В.** Изменение биохимических и гематологических показателей крови собак при онкологических заболеваниях после фотодинамической терапии / **Е.В. Давыдов, Б.В. Уша, Т.О. Марюшина, Г.М. Крюковская, Ю.С. Немцева** // Аграрный вестник Верхневолжья. - 2021. - № 4 (37). - С. 38-41.
10. **Давыдов, Е.В.** Изучение ультраструктурных изменений в клетках рака молочной железы кошек при фотодинамической терапии / **Е.В. Давыдов, Б.В. Уша, Т.О. Марюшина, Ю.С. Немцева** // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. - 2021. - № 4 (52). - С. 40-42.
11. **Давыдов, Е.В.** Влияние фотодинамической терапии на гематологические и биохимические показатели крови кошек / **Е.В. Давыдов, Б.В. Уша, Т.О. Марюшина, М.В. Матвеева, Ю.С. Немцева** // Аграрная наука. - 2021. - Т. 7-8. - С. 15-17.
12. Уша, Б.В. Опыт применения отечественного фотосенсибилизатора «Фотосенс для лечения фибросарком методом фотодинамической терапии в эксперименте» / Б.В. Уша, **Е. В. Давыдов, Ю.В. Алексеев, Т.О. Марюшина, Ю.С. Немцева, Н.И. Вяльцева** // Лазерная медицина. - 2019. - Т. 23. - № S3. - С. 44.
13. Алексеев, Ю.В. Воздействие фотодинамического и светокислородного эффектов на ультраструктуру различных популяций лейкоцитов / Ю.В. Алексеев, Т.Г. Бархина, А.В. Иванов, **Е.В. Давыдов, М.И. Ковалев, А.М. Ковалева** // Лазерная медицина. - 2018. - Т. 22(2). - С. 29-35.
14. **Давыдов, Е.В.** Опыт клинического применения отечественного фотосенсибилизатора «Фотосенс» для лечения базальноклеточного рака кожи / **Е.В. Давыдов, М.В. Замятина** // Российский биотерапевтический журнал. – 2017. – Т. 16. - С. 29-30.
15. Алексеев, Ю.В. Природный комплекс хлорина еб как основа при производстве нового фотосенсибилизатора для наружного применения / Ю.В.

Алексеев, Г. В. Пономаре, **Е.В. Давыдов**, В. М. Мкртчя, Н. К. Иоанид // Российский биотерапевтический журнал. – 2017. – Т. 16. – С. 4.

16. **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 биотерапевтический журнал. – 2017. – Т. 16. – С. 29.

17. Немцева, Ю.С. Опыт лечения опухолей молочной железы с использованием фотодинамической терапии / Ю.С. Немцева, **Е.В. Давыдов** // Лазерная медицина - 2016. - Т. 20. - № 3. - С. 50-51.

18. Тельпухов, В.И. Опыт комбинированного лечения опухолей молочной железы с использованием низкоинтенсивного квантового излучения / В.И. Тельпухов, **Е.В. Давыдов** // Лазерная медицина. – 2016. – Т. 20(3). – С. 54.

19. Коробов, С. С. Опыт применения флуоресцентной диагностики опухолей кожи / С. С. Коробов, **Е.В. Давыдов** // Лазерная медицина. – 2016. – Т. 20(3). – С. 49.

20. **Давыдов Е.В.** Опыт применения ФДТ при саркомах мягких тканей / **Е.В. Давыдов** // Лазерная медицина. – 2016. – Т. 20(3). – С. 45.

21. Алексеев, Ю.В. Морфологическое исследование клеток крови при фотодинамическом и «светокислородном» ( $\lambda$ -1264 нм) эффектах / Ю.В. Алексеев, Т.Г. Бархина, А.В. Иванов, **Е.В. Давыдов**, З.М. Бурсюк, Н.М. Шумилова // Лазерная медицина. – 2016. – Т. 20(3). – С. 42.

22. Неганова, М.Е. Исследование фототоксичности новых перспективных молекул для фотодинамической терапии – 5,7 бис(стирил)-1,4-дiazепинопорфиразинов / М.Е. Неганова, П.А. Тараканов, Е.Н. Тараканова, О.М. Редкозубова, Е.Ф. Шевцова, **Е.В. Давыдов**, Д.В. Мащенко // Российский биотерапевтический журнал. – 2016. – Т. 15. – С. 73.

23. Алексеев, Ю.В. Перспективы применения продуктов фотолиза 2,4- ДИ (1-метоксиэтил) дейтеропорфирина- IX (димегина) в клинической практике / Ю.В. Алексеев, **Е.В. Давыдов**, Г.В. Пономарев, В.Ю. Шленский, А.В. Иванов, И.В. Ильина // Российский биотерапевтический журнал. – 2016. – Т. 15. – С. 6.

24. Пащенко, Н.В. Опыт лечения сарком мягких тканей ротовой полости методом фотодинамической терапии / Н.В. Пащенко, **Е.В. Давыдов** // Российский биотерапевтический журнал. – 2016. – Т. 15. – С. 81.

25. **Давыдов, Е.В.** Опыт комбинированного лечения сарком мягких тканей с использованием низкоинтенсивного лазерного излучения / **Е.В. Давыдов**, С.С. Коробов, В.Ю. Шленский // Российский биотерапевтический журнал. – 2015. – Т. 13. - №1. - 2015 год, с 94.

26. **Давыдов, Е.В.** Опыт комбинированного применения фотодинамической терапии и химиотерапии / **Е.В. Давыдов** // Российский биотерапевтический журнал. – 2014. – Т. 13. - №1. – С. 79.

27. **Давыдов, Е.В.** Опыт комбинированного использования фотосенсибилизаторов при фотодинамической терапии / **Е.В. Давыдов** // Российский биотерапевтический журнал. – 2013. – Т. 12. – С. 26.

### Патенты:

28. Патент на изобретение RU 2604412 С2, Российская Федерация. Фотодинамическая терапия злокачественного новообразования животного / **Е.В. Давыдов** // заявитель и патентообладатель Давыдов Е.В., заявка № 2015116337/15А от 29.04.2015; опубликован 10.12.2016.

29. Патент на изобретение RU 2604388, Российская Федерация. Флюоресцентная диагностика злокачественного новообразования животного / **Е.В. Давыдов**, С. С. Коробов // заявитель Давыдов Е.В., патентообладатель ФГБОУ ВО МГУПП (нынешнее название ФГБОУ ВО РОСБИОТЕХ), заявка № 2015116336/14А от 29.04.2015; опубликован 10.12.2016.

### Публикации в материалах конференций и других научно-практических изданиях:

30. **Давыдов, Е.В.** Опыт применения отечественного фотосенсибилизатора Фотосенс для лечения опухолей молочной железы в эксперименте / **Е.В. Давыдов**, Ю.В. Алексеев, А.В. Иванов, Ю.С. Немцева, В.В. Иванов, М.В. Рябов // **Biomedical Photonics**. – 2018. - **Специальный выпуск**. – С. 10-11.

31. Алексеев, Ю.В. Ультраструктурный анализ клеток крови при лазерном воздействии с  $\lambda$ -1264 нм и фотодинамическом эффекте / Ю.В. Алексеев, Т.Г. Бархина, А.В. Иванов, **Е.В. Давыдов**, О.В. Миславский, М.Ю. Гушин // **Biomedical Photonics**. – 2018. - **Специальный выпуск**. – С. 9.

32. **Давыдов, Е.В.** Опыт применения фотодинамической терапии для профилактики лимфореи в эксперименте / **Е.В. Давыдов**, Ю.В. Алексеев, В.И. Тельпухов, В.А. Дуванский // **Biomedical Photonics**. – 2018. - **Специальный выпуск**. – С. 8.

33. Шумилова, Н.М. Опыт применения квантового излучения, 2,4- ди (1-метоксиэтил) дейтеропорфирина- ix (димегина) и продуктов его фотолиза на культуры s. Aureus / Н.М. Шумилова, **Е. В. Давыдов** // **Biomedical Photonics**. – 2016. - **Специальный выпуск**. – С. 10-11.

34. Уша, Б.В. Опыт применения интраоперационной фотодинамической терапии при мастэктомии / Б.В. Уша, **Е. В. Давыдов** // **Biomedical Photonics**. – 2016. - **Специальный выпуск**. – С. 19.

35. **Давыдов, Е.В.** Опыт лечения опухолей молочной железы методом фотодинамической терапии в комбинации с эндоксаном / **Е. В. Давыдов** // **Biomedical Photonics**. – 2016. - **Специальный выпуск**. – С. 18-19.

36. Тельпухов, В. И. Опыт комбинированного использования квантового излучения для лечения сарком мягких тканей / В. И. Тельпухов, **Е.В. Давыдов** // Лазеры в науке, технике, медицине. Сборник научных трудов МНТОРЭС им. А. С. Попова. – 2016. – Т. 27. – С. 198-199.

37. Пащенко, Н.В. Опыт интраоперационного применения лазерного излучения для лечения злокачественных опухолей молочной железы / Н.В.

Пашенко, **Е.В. Давыдов** // Лазеры в науке, технике, медицине. Сборник научных трудов МНТОРЭС им. А. С. Попова. – 2016. – Т. 27. – С. 200-201.

38. **Давыдов, Е.В.** Лечение опухолей методом фотодинамической терапии в ветеринарии / **Е.В. Давыдов**, С.С. Коробов, В.Ю. Шленский, А.Д. Лудина, Ю.С. Пантаз // Материалы II-ой Международной научной конференции студентов и молодых ученых. «Разработка инновационных инструментальных методов исследования внутренних болезней животных». Часть 2 М.: ФГБОУ ВПО МГУПП. – 2015. - С. 35.