

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И РАКА ШЕЙКИ МАТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.В. Гилядова^{1,2}, Ю.С. Романко¹, А.А. Ищенко², С.В. Самойлова¹, А.А. Ширяев¹,
П.М. Алексеева^{3,4}, К.Т. Эфендиев^{3,4}, И.В. Решетов^{1,5,6}

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

²Лечебно-реабилитационный центр Минздрава, Москва, Россия

³ФИЦ «Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН», Москва, Россия

⁴Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ, Москва, Россия

⁵Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА, Москва, Россия

⁶Московский университет им. С.Ю. Витте, Москва, Россия

Резюме

Представлены результаты анализа данных литературы об основных направлениях лечения предраковых заболеваний шейки матки и рака шейки матки. Побочные эффекты после хирургического или лучевого лечения могут привести к структурным деформациям, рубцам, гиперпигментации, системным побочным эффектам и разрушению нормальных тканей. Использование традиционных методов лечения может вызвать множественную лекарственную устойчивость, что приведет к неэффективности лечения и развитию рецидива заболевания. Чтобы избежать токсичности и уменьшить побочные эффекты были предложены альтернативные стратегии лечения. Перспективным органосохраняющим высокоселективным методом лечения неоплазии шейки матки является фотодинамическая терапия (ФДТ), которая включает два этапа: введение фотосенсибилизатора и локальное воздействие направленного светового излучения. В ряде исследований продемонстрирована высокая клиническая эффективность этого метода в лечении пациенток с цервикальной неоплазией и носительством инфекции вируса папилломы человека без неблагоприятных последствий для фертильности. Использование ФДТ способствует успешному результату лечения патологических очагов на слизистой оболочке шейки матки, эффективность и безопасность метода обеспечивается избирательностью воздействия на ткани. В процессе лечения не повреждаются нормальные окружающие ткани, не происходит грубого рубцевания и стеноза цервикального канала, тем самым ФДТ позволяет сохранить нормальные анатомо-функциональные характеристики шейки матки.

Ключевые слова: рак шейки матки, дисплазия шейки матки, вирус папилломы человека, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор.

Для цитирования: Гилядова А.В., Романко Ю.С., Ищенко А.А., Самойлова С.В., Ширяев А.А., Алексеева П.М., Эфендиев К.Т., Решетов И.В. Фотодинамическая терапия предраковых заболеваний и рака шейки матки (обзор литературы) // Biomedical Photonics. – 2021. – Т. 10, № 4. – С. 59–67. doi: 10.24931/2413–9432–2021–10-4-59-67

Контакты: Гилядова А.В. e-mail: aida-benyagueva@mail.ru

PHOTODYNAMIC THERAPY FOR PRECANCER DISEASES AND CERVICAL CANCER (REVIEW OF LITERATURE)

Gilyadova A.V.^{1,2}, Romanko Yu.S.¹, Ishchenko A.A.², Samoilova S.V.¹, Shiryayev A.A.¹,
Alekseeva P.M.^{3,4}, Efendiev K.T.^{3,4}, Reshetov I.V.^{1,5,6}

¹Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

²Treatment and Rehabilitation Center, Moscow, Russia

³Prokhorov General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

⁴National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute), Moscow, Russia

⁵Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies FMBA of Russia, Moscow, Russia

⁶Moscow Witte University, Moscow, Russia

Abstract

The paper presents the results of literature data analysis on the main directions of precancerous diseases of the cervix uteri and cervical cancer treatment. Side effects following surgery or radiation treatment can lead to structural deformities, scarring, hyperpigmentation, systemic side effects, and destruction of normal tissue. In addition, the use of traditional methods of treatment can cause multidrug resistance, which will lead to ineffective treatment and the development of a relapse of the disease. To avoid toxicity and reduce side effects, alternative treatment strategies have been proposed. Photodynamic therapy (PDT) is a promising organ-preserving highly selective method for treating cervical neoplasia, which includes two stages: the introduction of a photosensitizer and local exposure to directed light radiation. A number of studies have demonstrated the high clinical efficacy of this method in the treatment of patients with cervical neoplasia and carriage of human papillomavirus infection without adverse consequences for fertility. The use of PDT contributes to the successful outcome of the treatment of pathological foci on the mucous membrane of the cervix, the effectiveness and safety of the method is ensured by the selective effect on tissues. In the course of treatment, normal surrounding tissues are not damaged, there is no gross scarring and stenosis of the cervical canal, thereby PDT allows maintaining the normal anatomical and functional characteristics of the cervix.

Key words: cervical cancer, cervical dysplasia, human papillomavirus, photodynamic therapy, photosensitizers..

For citations: Gilyadova A.V., Romanko Yu.S., Ishchenko A.A., Samoilova S.V., Shiryayev A.A., Alekseeva P.M., Efendiev K.T., Reshetov I.V. Photodynamic therapy for precancer diseases and cervical cancer (review of literature), *Biomedical Photonics*, 2021, vol. 10, no. 4, pp. 59–67 (in Russian). doi: 10.24931/2413–9432–2021–10-4-59-67

Contacts: Gilyadova A.V., e-mail: aida-benyagueva@mail.ru

Введение

В настоящее время рак шейки матки (РШМ) представляет собой одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний и является серьезной проблемой для здравоохранения. В большинстве стран данное заболевание – основная причина смерти женщин [1]. По данным Международного агентства по изучению рака в 2020 г. в мире было зарегистрировано 603 863 новых случаев РШМ, из которых 341 680 с летальным исходом. В структуре онкологической смертности женщин РШМ составляет 7,7% [2]. 5-летняя выживаемость пациенток с РШМ в 2020 г. варьировала в разных странах от 37% до 77% [3]. Предлагаемые подходы к лечению этого заболевания во многом зависят от стадии заболевания, наличия рецидивов и метастазов опухоли [4].

Интраэпителиальные неоплазии шейки матки (ШМ) являются предраковыми формами ШМ. Риск возникновения злокачественной опухоли у пациенток с плоскоклеточными интраэпителиальными неоплазиями в 20 раз выше, чем у здоровых женщин [5]. Поэтому своевременное лечение цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) на ранних стадиях является чрезвычайно важной задачей по предотвращению развития РШМ.

В подавляющем большинстве случаев в качестве ведущего этиологического фактора развития плоскоклеточных интраэпителиальных поражений ШМ и плоскоклеточного РШМ выступает вирус папилломы человека (ВПЧ) [6].

Обычная противоопухолевая терапия РШМ включает хирургическое вмешательство, лучевую терапию

и химиотерапию. Однако у этих методов есть очевидные недостатки [7].

Побочные эффекты после хирургического или лучевого лечения могут привести к структурным деформациям, рубцам, гиперпигментации, системным побочным эффектам и разрушению нормальных тканей. Кроме того, использование традиционных методов лечения может вызвать множественную лекарственную устойчивость, что приведет к неэффективности лечения и развитию рецидива заболевания. Чтобы избежать токсичности и уменьшить побочные эффекты были предложены альтернативные стратегии лечения. Фотодинамическая терапия (ФДТ) – один из наименее инвазивных методов, при котором нетоксичные фотосенсибилизаторы (ФС) вводят системно или применяют локально с последующей их активацией светом определенной длины волны в присутствии клеточного кислорода. ФДТ успешно применяется в клинической практике, в частности, при лечении онкологических заболеваний [8, 9, 10]. ФДТ позволяет достичь положительных результатов, избежать появления грубых рубцов и сохранить качество жизни пациентов, в том числе в случаях, когда использование других методов противоопухолевой терапии оказалось неэффективным [11, 12, 13]. Флуоресцентная диагностика, также основанная на применении ФС, успешно применяется с целью ранней диагностики новообразований, а также для уточнения границ уже выявленного опухолевого очага и выявления дополнительных очагов при проведении хирургического лечения с целью более радикального уда-

ления опухоли и уменьшения вероятности возникновения рецидивов [14, 15].

По прошествии определенного времени (от нескольких минут до нескольких дней) опухоль облучают красным или ближним инфракрасным светом, который возбуждает ФС с образованием долгоживущего триплетного состояния. ФС реагирует с окружающим кислородом с образованием активных форм кислорода и/или гидроксильных радикалов, которые убивают опухолевые клетки, разрушают кровеносные сосуды опухоли и приводят к регрессу и некрозу опухоли [16].

Целью работы явился анализ литературных источников об эффективности ФДТ предраковых заболеваний шейки матки и рака шейки матки.

Эффективность ФДТ зависит, прежде всего, от накопления ФС в пораженной ткани, а также от локальной доставки света. При этом физико-химические свойства ФС оказывают большое влияние на их эффективность, фармакодинамику и фармакокинетику [17]. Для использования при ФДТ широко исследовали порфирины, хлорины, бактериохлорины и фталоцианины. Несколько соединений получили клиническое одобрение [18, 19]. Для лечения крупных или глубокозалегающих опухолей в последнее время исследуют производные бактериохлорофилла а с интенсивным поглощением в длинноволновой области спектра [20]. Многочисленные экспериментальные работы, изучающие механизмы действия, тканевые и клеточные мишени ФС, были выполнены за рубежом [21] и в России [22, 23].

Результаты экспериментальных исследований эффективности ФДТ

В 2019 г. Guo W. и соавт. [7] исследовали *in vitro* противоопухолевую активность липосом, содержащих куркумин, в отношении трех различных линий раковых клеток: HeLa, UD-SCC-2 и VX2. Раковые клетки в интервале концентраций от 0 до 100 мкмоль/л инкубировали с липосомами в течение 4 ч, затем облучали светодиодами при длине волны 457 нм и плотности энергии 1, 3 и 5 Дж/см². Результаты показали повышенную цитотоксичность при плотности энергии света 3 Дж/см², снижение скорости образования колоний, пролиферации и миграции клеток. Куркумин-содержащие липосомы были предложены как эффективное средство лечения рака, связанного с ВПЧ.

Микрокапсулирование и адресная доставка цитотоксических и антибактериальных агентов при проведении ФДТ улучшают результаты лечения рака. Во многих случаях потеря активности, низкая эффективность инкапсуляции и неадекватное дозирование лекарства препятствуют успеху этой технологии. Поэтому разработка новых и надежных микрокапсулированных лекарственных форм, обеспечивающих высо-

кую эффективность терапии, имеет первостепенное значение. В исследовании Ермакова А.В. и соавт. [24] была осуществлена *in vitro* доставка с помощью био-разлагаемых микрокапсул, собранных из сульфата декстрана (DS) и поли-1-аргинина (PArg), производного холина фталоцианина цинка (холосенс) – водорастворимого катионного препарата для ФДТ. Капсулы тестировали с использованием клеточных линий аденокарциномы ШМ (HeLa), нормальных фибробластов кожи человека (NHDF) и двух бактериальных штаммов: грамположительных *Staphylococcus aureus* и грамотрицательных *Escherichia coli*. Результаты исследования представили убедительные доказательства того, что инкапсулированные формы холосенса эффективны в качестве препаратов для ФДТ. Авторы считают, что полимерные многослойные капсулы, полученные путем последовательной самосборки на поверхности дополнительных биосовместимых полиионов естественного происхождения, превзойдут подавляющее большинство наноматериалов в лечении рака благодаря стабильной структуре и безопасности.

Исследование влияния ФДТ с 5-аминолевулиновой кислотой (5-АЛК-ФДТ) на эндоплазматический ретикулум и связанные с ним механизмы инфицирования типами ВПЧ высокого риска показало, что 5-АЛК-ФДТ подавляла жизнеспособность клеток HeLa *in vitro* и индуцировала аутофагию в клетках HeLa через путь Ca²⁺-CamKKβ-AMPK. При этом посредством активации каспазы 12 5-АЛК-ФДТ индуцировала апоптоз [25].

Те же авторы исследовали эффективность комбинированного лечения инфекции ВПЧ с помощью 5-АЛК-ФДТ и дигидроартемизинина (ДГА). ДГА является производным артемизинина, оказывающего ингибирующее действие на раковые клетки. Клетки линии HeLa обрабатывали 5-АЛК и/или ДГА, и проводили ФДТ. Оценивали жизнеспособность клеток, длительность пролиферации, продукцию активных форм кислорода (АФК) и активность апоптоза. Было установлено, что использование ДГА может усиливать воздействие 5-АЛК-ФДТ на длительность пролиферации и жизнеспособности клеток, уровень продукции АФК и процессы апоптоза в клетках HeLa. По мнению авторов, применение 5-АЛК и ДГА при проведении ФДТ весьма перспективно, поскольку ДГА усиливает эффект 5-АЛК-ФДТ при наличии ВПЧ [26].

В работе J. H. Na и Y. J. Kim [27] была оценена возможность использования капсул с феофорбидом А (эпитопный аналог онкопротеина E7, EAE7) в составе полимерных наночастиц при комбинированном лечении инфекции ВПЧ с помощью ФДТ и холодноплазменного воздействия на клетки РШМ. Результаты анализа эффективности ФДТ *in vitro* продемонстрировали, что использование наночастиц повышает активность метода в отношении клеток линии CaSki, что обусловлено усилением таргетного действия из-

лучения. Комбинированное воздействие, вызывая повышенное внутриклеточное образование активных форм кислорода и апоптотическую гибель опухолевых клеток, более эффективно подавляло рост клеток РШМ.

М. Pola и соавт. [28] исследовали роль кислорода при фотодинамическом воздействии на клетки РШМ линии HeLa. Влияние ФДТ оценивали в условиях добавления в культуру клеток дисульфонирующего фталоцианина цинка ($ZnPcS_2$) и тетрасульфированного тетрафенилпорфирина цинка ($ZnTPPS_4$). Анализ фототоксичности при различных уровнях парциального давления кислорода показал дозозависимые клеточные ответы при ФДТ. Отмечена эффективность использования в качестве ФС $ZnPcS_2$ при минимальном уровне кислорода в атмосфере. Было установлено, что гипербарическая оксигенация не приводила к более высокой эффективности ФДТ ни с одним из использованных в исследовании ФС. При этом оба ФС могут вызывать значительное снижение потенциала митохондриальной мембраны, а $ZnPcS_2$ оказывает более выраженное влияние на дыхание митохондрий, которое полностью блокируется после двух коротких сеансов ФДТ. В целом результаты проведенного исследования показали, что ФДТ может быть эффективна даже в условиях гипоксии при выборке соответствующего ФС, например, $ZnPcS_2$.

Z. Li с соавт. изучали механизм действия нового ФС (TBZPy) и возможность его потенциального применения в лечении заболеваний, ассоциированных с ВПЧ высокого канцерогенного риска. Клетки HeLa, инфицированные ВПЧ 18 типа, подвергались ФДТ с использованием TBZPy. ФДТ способствовала потере потенциала митохондриальной мембраны, приводила к подавлению экспрессии антиапоптотических белков, увеличивала экспрессию проапоптотических белков, стимулировала продукцию активных форм кислорода, высвобождение лактатдегидрогеназы и апоптоз клеток HeLa *in vitro*, подавляла жизнеспособность клеток. Фотодинамическое воздействие подавляло также экспрессию белков E6 и E7 ВПЧ, что свидетельствовало о возможности использования нового ФС при лечении заболеваний, этиологически связанных с папилломавирусной инфекцией [29].

Результаты клинических исследований эффективности ФДТ предраковых поражений ШМ и РШМ

В клинических исследованиях ФДТ зарекомендовала себя перспективным органосохраняющим высокоселективным методом лечения интраэпителиальной неоплазии ШМ и раннего инвазивного РШМ. Согласно данным, приведенным в работе Park Y.K. и соавт. [30], частота полной ремиссии при ФДТ цервикальной интраэпителиальной неоплазии отмечена в 95% случаев. Авторы показали, что ФДТ может быть рекомендована в качестве нового метода

лечения пациенток с предзлокачественными поражениями, а также карциномой *in situ* и ранним инвазивным РШМ. В случае же более продвинутых стадий инвазивного РШМ необходима комбинированная химио-фотодинамическая терапия.

J. Xie и соавт. [31] при динамическом обследовании 111 пациенток с остроконечными кондиломами половых органов оценивали вирусную нагрузку ВПЧ до и после лечения методом ФДТ с 5-АЛК. В клетках кондиломы наблюдали индукцию экспрессии регуляторных белков LC3II и p62 наряду с повышением регуляторной активности каспазы-3. Использование этого подхода способствовало ингибированию пролиферации клеток HeLa дозозависимым образом и эффективно снижало вирусную нагрузку ВПЧ за счет влияния на процессы аутофагии, апоптоза, на сигнальные каскады Ras/Raf/MEK/ERK и PI3K/AKT/mTOR.

Высокая клиническая эффективность метода ФДТ продемонстрирована при лечении пациенток с CIN и носительством ВПЧ-инфекции ШМ без неблагоприятных последствий для фертильности [32].

Показана эффективность ФДТ с 5-АЛК при лечении очагов интраэпителиальной неоплазии влагалища. H. Cai и соавт. [33] оценили эффективность ФДТ у 6 женщин в возрасте 49–54 лет с диагнозом ВПЧ-индуцированной вагинальной интраэпителиальной неоплазией. Лечение включало от 4 до 8 процедур. Облучение проводили через 3 ч после введения 5-АЛК, плотность мощности составляла 80 мВт/см². У 4 из 6 женщин результат тестирования на ВПЧ был отрицательным через 3–4 мес после окончания ФДТ. В течение этого периода наблюдения не было отмечено признаков рецидива.

Эффективность и безопасность ФДТ при лечении новообразований ШМ обоснованы и в ряде других исследований. Тканевая селективность, высокая безопасность метода по сравнению с традиционными методами способствовали тому, что ФДТ все шире используется в качестве эффективного альтернативного подхода к лечению ВПЧ-ассоциированной CIN и преинвазивного рака, особенно у молодых женщин, планирующих реализацию репродуктивной функции [34, 35].

В настоящее время используют несколько типов ФС, однако следует отметить, что отсутствуют данные клинических исследований, в рамках которых проводилось бы сравнение эффективности этих ФС в лечении CIN или цервикальной инфекции ВПЧ.

Показана высокая эффективность ФДТ с применением ФС на основе хлорина е6 при лечении женщин с плоскоклеточным интраэпителиальным повреждением ШМ тяжелой степени (HSIL) [36, 37]. Преимуществами этих ФС является селективность накопления в тканях, обуславливающая слабо выраженную фототоксичность и низкую частоту побочных эффектов.

Высокая скорость распределения водорастворимых ФС производных хлорина еб в опухолевых тканях позволяет сократить интервал между введением препарата и проведением облучения. Механизм действия этих ФС в большей степени основан на накоплении препарата в сосудистой сети, питающей новообразование, чем и обосновывается эффективность ФДТ [38].

Стойкая персистенция ВПЧ также обусловлена присутствием вируса в слизистой оболочке влагалища, вследствие чего возможно повторное инфицирование ШМ [39]. Поэтому актуальной проблемой остается разработка методов лечения, позволяющих добиться элиминации вируса со всех слизистых оболочек половых путей, к которым ВПЧ является тропным. Исходя из этого, невозможно провести деструкцию и/или абляцию относительно больших по площади участков на поверхности ШМ, влагалища и вульвы одновременно, учитывая возможность инфицированности этих анатомических областей. Преимуществом ФДТ является возможность воздействия на все локализации с целью эрадикации ВПЧ.

Систематический обзор и метаанализ рандомизированных 168 клинических исследований, проведенный М.С. Choi и соавт., продемонстрировал эффективность ФДТ у пациенток с CIN I, II и III степени [40]. Согласно обобщенным данным 82% (804 из 980) пациенток достигли первичной полной ремиссии в конце 3-месячного периода наблюдения, что подтверждено данными цитологических и гистологических исследований. Ни одна из пациенток не была беременна на момент начала ФДТ, 6 женщин забеременели в течение 3 мес после окончания лечения и родили доношенных здоровых младенцев. Эти результаты свидетельствуют об эффективности метода для лечения пациенток с ВПЧ-ассоциированным плоскоклеточным интраэпителиальным поражением ШМ без какого-либо серьезного неблагоприятного воздействия на фертильность.

В другом исследовании [36] 15 пациенток с CIN смогли забеременеть после лечения методом ФДТ. Из них родили доношенных детей 6 женщин, 2 потребовалось родоразрешение путем кесарева сечения, у 1 пациентки произошло рождение мертвого плода, у 4, забеременевших в течение 3 мес после прекращения ФДТ, было зафиксировано самопроизвольное прерывание беременности на ранних сроках гестации.

В исследовании Е.В. Гребёнкиной и соавт. [41] описан опыт лечения методом ФДТ 12 пациенток с диагнозом CIN II–III и cancer in situ. ФС хлоринового ряда фотолон вводили внутривенно в дозе 0,75–1,15 мг/кг массы тела, через 1,5–2 ч проводился сеанс облучения с использованием полипозиционной методики лазерного воздействия (плотность энергии лазерного излучения составила 150 Дж/см², плотность мощности – 400–500 мВт/см²). Через 30 дней после лече-

ния выполняли конизацию ШМ с выскабливанием цервикального канала. По результатам гистологического исследования послеоперационного материала эффект лечения у 4 пациенток был оценен как полная регрессия, у 7 обнаружены мелкие очаги CIN I, у 1 – очаги CIN II. У 8 из 10 ВПЧ-положительных больных после лечения была получена полная эрадикация ВПЧ. При проведении процедуры облучения не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений. Авторами сделано заключение, что выраженный терапевтический эффект, высокая противовирусная активность и хорошая переносимость позволяют рассматривать ФДТ в качестве альтернативного органосохраняющего лечения раннего рака и предрака ШМ.

В исследовании [42], целью которого была оптимизация параметров ФДТ с ФС фотодитазин у пациенток с опухолевой и предопухолевой патологией ШМ, были включены 52 больные, из них у 34 диагностированы предраковые заболевания ШМ, у 11 – РШМ, у 7 – хронический цервицит. ФС в виде 0,5% геля наносили на ШМ в объеме 1 мл. Результаты исследования показали, что фотодитазин хорошо накапливается в патологических тканях. Максимум накопления препарата был отмечен через 30 мин, сохранялся около 15 мин, затем уровень ФС постепенно снижался. Было установлено, что минимальная световая доза, необходимая для активации фотохимических реакций, составляет 100 Дж/см², оптимальная, разрушающая все атипичные клетки, – 250 Дж/см².

Е.В. Филоненко и соавт. [43] представили результаты клинического исследования эффективности ФДТ с радахлорином у 30 пациенток с предопухолевой и опухолевой патологией ШМ. ФС вводили однократно внутривенно посредством 30-минутной инфузии в дозе 1,0 мг/кг массы тела за 3 ч до проведения облучения с плотностью мощности 300–350 Дж/см². Результат лечения у 26 (86,7%) пациенток был квалифицирован как полная регрессия опухоли, у 4 (13,3%) – как частичная регрессия. В группах с клиническим диагнозом эрозия ШМ, дисплазия II ст. и carcinoma in situ полная регрессия отмечена во всех наблюдениях. После первого курса ФДТ в группе пациенток с дисплазией III ст. полная регрессия достигнута в 77%, с диагнозом РШМ Ia ст. – в 75% наблюдений. Больным с частичной регрессией патологического процесса через 3–6 мес после окончания первого курса лечения был выполнен второй курс ФДТ, в результате которого установлена полная регрессия. В процессе лечения и при последующем наблюдении не было зарегистрировано каких-либо нежелательных реакций, связанных с применением радахлорина или проведением ФДТ. Метод ФДТ с использованием радахлорина показал высокую эффективность в лечении патологии ШМ.

М.С. Choi и соавт. [44] сообщили о частоте нежелательных явлений при проведении ФДТ на уровне

всего 13,6%. Побочные реакции проявлялись лишь ощущением жжения и выделениями из влагалища от легкой до умеренной степени выраженности.

T.G. Ahn и S. J. Han [45] при РШМ 1В1 и 1В2 ст. у женщин детородного возраста, желавших сохранить фертильность, использовали одновременную химиофотодинамическую терапию (ХФДТ). Через 16 мес после прекращения ХФДТ 2 из 3 пациенток родили доношенных детей с помощью кесарева сечения. Через 45 мес после кесарева сечения у 1 пациентки родились близнецы. Наблюдение в течение 60 мес не выявило случаев рецидива заболевания.

В целом, имеющиеся на сегодняшний день сведения об эффективности и безопасности ФДТ, а также удобство и простота применения метода, позволяют рассматривать эту медицинскую технологию как наиболее перспективное направление в лечении различной степени выраженности интраэпителиальных поражений ШМ, вульвы и влагалища [46].

Эффективность ФДТ при лечении пациенток с CIN зависит от химической структуры и способа применения ФС. При этом максимальная эффективность достигается при системном (внутривенном) введении ФС, тогда как использование аппликационных форм 5-АЛК (растворы, гели и мази) не приводит к достижению высокой эффективности лечения CIN. Результаты исследований различных авторов подтверждают широкие возможности использования ФДТ в лечении пациентов с CIN, что возможно благодаря наличию у данного метода ряда преимуществ по сравнению с существующими стандартными методами лечения. К основным преимуществам ФДТ можно отнести минимальную токсичность для окружающих нормальных тканей в связи с избирательным накоплением ФС в патологических тканях, невысокий риск возникновения выраженного болевого синдрома, незначительные системные эффекты,

отсутствие механизмов первичной и приобретенной резистентности, возможность амбулаторного проведения сеанса лечения, возможность комбинации с другими методами лечебного воздействия, отсутствие лимитирующих кумулятивных доз ФС и светового воздействия, возможность многократного повторения процедуры, хорошие косметические результаты, возможность реализации органосохраняющего подхода [9, 15, 47].

Заключение

В связи с тем, что РШМ занимает лидирующее место среди злокачественных опухолей у женщин в возрасте от 15 до 39 лет, существует необходимость адекватного своевременного лечения предраковых заболеваний ШМ и раннего инвазивного РШМ с сохранением репродуктивных возможностей пациенток. РШМ является одной из наиболее успешно поддающихся лечению форм рака при выявлении заболевания на ранней стадии. Поэтому разработка эффективных альтернативных методов лечения ВПЧ-ассоциированных плоскоклеточных интраэпителиальных поражений ШМ и преинвазивного РШМ без ущерба для фертильности пациентки имеет высокую актуальность.

Анализ данных литературы свидетельствует, что использование ФДТ способствует успешному лечению патологических очагов на слизистой ШМ. Эффективность метода обеспечивается избирательностью воздействия светового излучения на патологически измененные участки тканей этой области. При реализации метода осуществляется воздействие, не вызывающее повреждений нормальных окружающих тканей, грубого рубцевания и стеноза цервикального канала, тем самым ФДТ позволяет сохранить нормальные анатомо-функциональные характеристики ШМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cohen P.A. et al. Cervical cancer//Lancet.– 2019.– Vol. 393 (10167).– P. 169–182. doi: org/10.1016/S0140–6736 (18)32470-X
2. Sung H. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries//C. A. Cancer J. Clin.– 2021.– Vol. 71 (3).– P. 209–249. doi: 10.3322/caac.21660
3. <https://gco.iarc.fr/>
4. <https://guidelines.esgo.org/cervical-cancer/guidelines/recommendations/>
5. Sayed S.A. et al. Cervical Screening Practices and Outcomes for Young Women in Response to Changed Guidelines in Calgary, Canada, 2007–2016//J. Low Genit. Tract. Dis.– 2021.– Vol. 25 (10).– P. 1–8. doi: 10.1097/LGT.0000000000000574
6. Lyu Z. et al. Human papillomavirus in semen and the risk for male infertility: A systematic review and meta-analysis//BMC Infect. Dis.– 2017.– Vol. 17 (№ 1).– P. 714. doi: 10.1186/s12879–017–2812-z

REFERENCES

1. Cohen P.A. et al. Cervical cancer. *Lancet*, 2019, vol. 393, no. 10167, pp. 169–182. doi: org/10.1016/S0140–6736 (18)32470-X
2. Sung H. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, vol. 71, no. 3, pp. 209–249. doi: 10.3322/caac.21660.
3. <https://gco.iarc.fr/>
4. <https://guidelines.esgo.org/cervical-cancer/guidelines/recommendations/>
5. Sayed S.A. et al. Cervical Screening Practices and Outcomes for Young Women in Response to Changed Guidelines in Calgary, Canada, 2007–2016, *J Low Genit Tract Dis*, 2021, vol. 25, no. 1, pp. 1–8. doi: 10.1097/LGT.0000000000000574
6. Lyu Z. et al. Human papillomavirus in semen and the risk for male infertility: A systematic review and meta-analysis, *BMC Infect. Dis*, 2017, vol. 17 (1), pp.714. doi: 10.1186/s12879–017–2812-z
7. Guo W. et al. Recent Developments of Nanoparticles in the Treatment of Photodynamic Therapy for Cervical Cancer, *Anticancer*

7. Guo W. et al. Recent Developments of Nanoparticles in the Treatment of Photodynamic Therapy for Cervical Cancer//*Anticancer Agents Med. Chem.* – 2019. – Vol. 19 (15). – P. 1809–1819. doi: 10.2174/1871520619666190411121953
8. Ambreen G. et al. Sensitivity of Papilloma Virus-Associated Cell Lines to Photodynamic Therapy with Curcumin-Loaded Liposomes//*Cancers (Basel)*. – 2020. – Vol. 12 (11). – P. 3278. doi: 10.3390/cancers12113278
9. Каприн А.Д., Мардынский Ю.С., Смирнов В.П., Иванов С.А., Костин А.А., Полихов С.А., Решетов И.В., Фатьянова А.С., Денисенко М.В., Эпатов Т.В., Коренев С.В., Терещенко А.В., Филоненко Е.В., Гафаров М.М., Романко Ю.С. К истории развития лучевой терапии (часть I)//*Biomedical Photonics*. – 2019. – Т. 8, № 1. – С. 52–62. doi: 10.24931/2413–9432–2019–8–1–52–62.
10. Филоненко Е.В., Григорьевых Н.И., Иванова-Радкевич В.И. Фотодинамическая терапия при раке кожи лица, развившегося в зоне предшествующей лучевой терапии (клиническое наблюдение)//*Biomedical Photonics*. – 2021. – Т. 10, № 2. – С. 42–50. doi: 10.24931/2413–9432–2021–10–2–42–50
11. Туманина А.Н., Полежаев А.А., Апанасевич В.А., Гурина Л.И., Волков М.В., Тарасенко А.Ю., Филоненко Е.В. Опыт применения фотодинамической терапии в лечении рака пищевода//*Biomedical Photonics*. – 2019. – Т. 8, № 2. – С. 19–24. doi: 10.24931/2413–9432–2019–8–2–19–24
12. Filonenko E.V., Kaprin A.D., Alekseev B.Ya., Apolikhin O.I., Slovokhodov E.K., Ivanova-Radkevich V.I., Urlova A.N. 5-Aminolevulinic acid in intraoperative photodynamic therapy of bladder cancer (results of multicenter trial)//*Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. – 2016. – Т. 16. – С. 106–109. doi: 10.1016/j.pdpdt.2016.09.009
13. Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V., Kozlov D.N., Smirnov V.V. First clinical results with a new drug for PDT//*Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering*. – 1995. – P. 364–366. doi: 10.1117/12.199168
14. Pikin O., Filonenko E., Mironenko D., Vursol D., Amiraliev A. Fluorescence thoracoscopy in the detection of pleural malignancy//*European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2012. – Т. 41, № 3. – С. 649–652. doi: 10.1093/ejcts/ezr086
15. Filonenko E.V. The history of development of fluorescence diagnosis and photodynamic therapy and their capabilities in oncology//*Russian Journal of General Chemistry*. – 2015. – Vol. 85 (1). – P. 211–216. doi: 10.1134/S1070363215010399
16. Hamblin M.R., Abrahamse H. Factors Affecting Photodynamic Therapy and Anti-Tumor Immune Response//*Anticancer Agents Med. Chem.* – 2021. – Vol. 21 (2). – P. 123–136. doi: 10.2174/1871520620666200318101037
17. Mironov A.F. et al. Synthesis and Investigation of Photophysical and Biological Properties of Novel S-Containing Bacteriopurpurinimides//*J. Med. Chem.* – 2017. – Vol. 60 (24). – P. 10220–10230. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b00577
18. Abrahamse H., Hamblin M.R. New photosensitizers for photodynamic therapy//*Biochem. J.* – 2016. – Vol. 473 (4). – P. 347–364. doi: 10.1042/BJ20150942
19. Романко Ю.С., Каплан М.А., Иванов С.А. и соавт. Эффективность фотодинамической терапии базально-клеточной карциномы с использованием фотосенсибилизаторов различных классов//*Вопросы онкологии*. – 2016. – Т. 62 (3). – С. 447–450.
20. Южаков В.В., Бурмистрова Н.В., Фомина Н.К. и соавт. Морфофункциональные характеристики саркомы М-1 крыс после фотодинамической терапии с производным бактериохлорофилла а//*Biomedical Photonics*. – 2016. – Т. 5 (4). – С. 4–14.
21. Kessel D. Death Pathways Associated with Photodynamic Therapy//*Photochem. Photobiol.* – 2021. – Vol. 97 (5). – P. 1101–1103. doi: 10.1111/php.13436
22. Romanko Y.S. et al. Effect of photodynamic therapy with photodithazine on morphofunctional parameters of M-1 sarcoma, *Bull Exp Biol Med*, 2004, vol. 138, no. 6, pp. 584–9. doi: 10.1007/s10517-005-0133-5
23. Romanko Y.S. et al. Relationship between antitumor efficiency of photodynamic therapy with photodithazine and photoenergy *Agents Med Chem*, 2019, vol. 19. No. 15, 1809–1819. doi: 10.2174/1871520619666190411121953
8. Ambreen G. et al. Sensitivity of Papilloma Virus-Associated Cell Lines to Photodynamic Therapy with Curcumin-Loaded Liposomes. *Cancers (Basel)*, 2020, vol. 12, no. 5, pp. 3278. doi: 10.3390/cancers12113278
9. Kaprin A.D., Mardinskiy Yu.S., Smirnov V.P., Ivanov S.A., Kostin A.A., Polikhov S.A., Reshetov I.V., Fatianova A.S., Denisenko M.V., Epatova T.V., Korenev S.V., Tereshchenko A.V., Filonenko E.V., Gafarov M.M., Romanko Yu.S. The history of radiation therapy (part I), *Biomedical Photonics*, 2019, vol. 8, no. 1, pp. 52–62. (in Russian) doi: 10.24931/2413–9432–2019–8–1–52–62
10. Filonenko E.V., Grigoryevykh N.I., Ivanova-Radkevich V.I. Photodynamic therapy for facial skin cancer developed in the zone of previous radiotherapy (clinical case), *Biomedical Photonics*, 2021, vol. 10, no. 2, pp. 42–50 (in Russian). doi: 10.24931/2413–9432–2021–10–2–42–50.
11. Tumanina A.N., Polezhaev A.A., Apanasevich V.A., Gurina L.I., Volkov M.V., Tarasenko A.Yu., Filonenko E.V. Experience of using photodynamic therapy in the treatment of esophageal cancer, *Biomedical Photonics*, 2019, vol. 8, no. 2, pp. 19–24. (in Russian) doi: 10.24931/2413–9432–2019–8–2–19–24
12. Filonenko E.V., Kaprin A.D., Alekseev B.Ya., Apolikhin O.I., Slovokhodov E.K., Ivanova-Radkevich V.I., Urlova A.N. 5-Aminolevulinic acid in intraoperative photodynamic therapy of bladder cancer (results of multicenter trial), *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2016, vol. 16, pp. 106–109. doi: 10.1016/j.pdpdt.2016.09.009
13. Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V. et al. First clinical results with a new drug for PDT, *Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering*, 1995, vol. 2325, pp. 364–366. doi: 10.1117/12.199168
14. Pikin O., Filonenko E., Mironenko D., Vursol D., Amiraliev A. Fluorescence thoracoscopy in the detection of pleural malignancy, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2012, vol. 41, no. 3, pp. 649–652. doi: 10.1093/ejcts/ezr086
15. Filonenko E.V. The history of development of fluorescence diagnosis and photodynamic therapy and their capabilities in oncology, *Russian Journal of General Chemistry*, 2015, vol. 85 (1), pp. 211–216. doi: 10.1134/S1070363215010399.
16. Hamblin M.R., Abrahamse H. Factors Affecting Photodynamic Therapy and Anti-Tumor Immune Response, *Anticancer Agents Med Chem*, 2021, vol. 21, no. 2, pp. 123–136. doi: 10.2174/1871520620666200318101037
17. Mironov A.F. et al. Synthesis and Investigation of Photophysical and Biological Properties of Novel S-Containing Bacteriopurpurinimides, *J Med Chem*, 2017, vol. 60, no. 24, pp. 10220–10230. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b00577
18. Abrahamse H., Hamblin M.R. New photosensitizers for photodynamic therapy, *Biochem J*, 2016, vol. 473, no. 4, pp. 347–64. doi: 10.1042/BJ20150942
19. Romanko Yu.S. et al. Efficacy of photodynamic therapy for basal cell carcinoma using photosensitizers of different classes, *Voprosy Onkologii*, 2016, vol. 62, no. 3, pp. 447–450.
20. Yuzhakov V.V. et al. Morphofunctional characteristics of rat sarcoma M-1 after photodynamic therapy with the bacteriochlorophyll a derivative, *Biomedical Photonics*, 2016, vol. 5, no. 4, pp. 4–14.
21. Kessel D. Death Pathways Associated with Photodynamic Therapy, *Photochem Photobiol*, 2021, vol. 97, no. 5, pp. 1101–1103. doi: 10.1111/php.13436
22. Romanko Y.S. et al. Effect of photodynamic therapy with photodithazine on morphofunctional parameters of M-1 sarcoma, *Bull Exp Biol Med*, 2004, vol. 138, no. 6, pp. 584–9. doi: 10.1007/s10517-005-0133-5
23. Romanko Y.S. et al. Relationship between antitumor efficiency of photodynamic therapy with photodithazine and photoenergy

22. Романко Ю.С., Цыб А.Ф., Каплан М.А., Попучиев В.В. Влияние фотодинамической терапии с фотодитазинном на морфофункциональные характеристики саркомы М-И//Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2004. – Т. 138 (12). – С. 658–664.
23. Романко Ю.С., Цыб А.Ф., Каплан М.А., Попучиев В.В. Зависимость противоопухолевой эффективности фотодинамической терапии с фотодитазинном от плотности световой энергии//Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2005. – Т. 139 (3). – С. 456–461.
24. Ermakov A.V. et al. In Vitro Bioeffects of Polyelectrolyte Multi-layer Microcapsules Post-Loaded with Water-Soluble Cationic Photosensitizer//Pharmaceutics. – 2020. – Vol. 12 (7). – P. 610. doi: 10.3390/pharmaceutics12070610
25. Li Z. et al. The mechanism of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy in promoting endoplasmic reticulum stress in the treatment of HR-HPV-infected HeLa cells//Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. – 2021. – Vol. 37 (4). – P. 348–359. doi: 10.1111/phpp.12663
26. Li Z. et al. Dihydroartemisinin administration improves the effectiveness of 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy for the treatment of high-risk human papillomavirus infection//Photodiagnosis Photodyn. Ther. – 2021. – Vol. 33. – P. 102078. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.102078
27. Ha J.H., Kim Y.J. Photodynamic and Cold Atmospheric Plasma Combination Therapy Using Polymeric Nanoparticles for the Synergistic Treatment of Cervical Cancer//Int. J. Mol. Sci. – 2021. – Vol. 22 (3). – P. 1172. doi: 10.3390/ijms22031172
28. Pola M. et al. Effects of zinc porphyrin and zinc phthalocyanine derivatives in photodynamic anticancer therapy under different partial pressures of oxygen in vitro//Invest New Drugs. – 2021. – Vol. 39 (1). – P. 89–97. doi: 10.1007/s10637-020-00990-7
29. Li Z. et al. Mechanism of a new photosensitizer (TBZPy) in the treatment of high-risk human papillomavirus-related diseases//Photodiagnosis Photodyn. Ther. – 2021. – Vol. 17. – P. 102591. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102591
30. Park Y.K., Park C.H. Clinical efficacy of photodynamic therapy//Obstet. Gynecol. Sci. – 2016. – Vol. 59 (6). – P. 479–488. doi: 10.5468/ogs.2016.59.6.479
31. Xie J. et al. 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy reduces HPV viral load via autophagy and apoptosis by modulating Ras/Raf/MEK/ERK and PI3K/AKT pathways in HeLa cells//J. Photochem. Photobiol. B. – 2019. – Vol. 194. – P. 46–55. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2019.03.012
32. Zhang W. et al. Efficacy and safety of photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia and human papilloma virus infection: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials//Medicine (Baltimore). – 2018. – Vol. 97 (21). – P. 10864. doi: 10.1097/MD.00000000000010864
33. Cai H. et al. Application of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for vaginal intraepithelial neoplasia, a report of six cases//Photodiagnosis Photodyn. Ther. – 2020. – Vol. 31. – P. 101837. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101837
34. Shramova E.I. et al. Near-Infrared Activated Cyanine Dyes As Agents for Photothermal Therapy and Diagnosis of Tumors//Acta Naturae. – 2020. – Vol. 12 (3). – P. 102–113. doi: 10.32607/actanaturae.11028.
35. Inada N.M. et al. Long Term Effectiveness of Photodynamic Therapy for CIN Treatment//Pharmaceutics (Basel). – 2019. – Vol. 12 (3). – P. 107. doi: 10.3390/ph12030107
36. Istomin Y.P. et al. Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia grades II and III with Photolon//Photodiagnosis Photodyn. Ther. – 2010. – Vol. 7. – P. 144–151.
37. Li D. et al. Treatment of HPV Infection-Associated Low Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia with 5-Aminolevulinic Acid-Mediated Photodynamic Therapy//Photodiagnosis Photodyn. Ther. – 2020. – Vol. 32. – P. 101974. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101974
38. Gomes A.T.P.C. et al. Synthesis, Characterization and Photodynamic Activity against Bladder Cancer Cells of Novel Triazole-Porphyrin Derivatives, *Molecules*, 2020, vol. 25, no. 7, pp.1607. doi: 10.3390/molecules25071607
39. Hoffman S.R. et al. Patterns of persistent HPV infection after treatment for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): A systematic review, *Int. J. Cancer*, 2017, no. 141 (1), pp. 8–23. doi: 10.1002/ijc.30623
40. Choi M.C. et al. Photodynamic therapy for management of cervical intraepithelial neoplasia II and III in young patients and ob-
- density, *Bull Exp Biol Med*, 2005, vol. 139, no. 4, pp. 460–464. doi: 10.1007/s10517-005-0322-2
24. Ermakov A.V. et al. In Vitro Bioeffects of Polyelectrolyte Multi-layer Microcapsules Post-Loaded with Water-Soluble Cationic Photosensitizer, *Pharmaceutics*, 2020, vol. 12, no. 7, pp. 610. doi: 10.3390/pharmaceutics12070610
25. Li Z. et al. The mechanism of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy in promoting endoplasmic reticulum stress in the treatment of HR-HPV-infected HeLa cells, *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed*, 2021, vol. 37, no. 4, pp. 348–359. doi: 10.1111/phpp.12663
26. Li Z. et al. Dihydroartemisinin administration improves the effectiveness of 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy for the treatment of high-risk human papillomavirus infection, *Photodiagnosis Photodyn. Ther*, 2021, no. 33, pp. 102078. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.102078
27. Ha J.H., Kim Y.J. Photodynamic and Cold Atmospheric Plasma Combination Therapy Using Polymeric Nanoparticles for the Synergistic Treatment of Cervical Cancer, *Int J Mol Sci*, 2021, vol. 23, no. 3, pp. 1172. doi: 10.3390/ijms22031172
28. Pola M. et al. Effects of zinc porphyrin and zinc phthalocyanine derivatives in photodynamic anticancer therapy under different partial pressures of oxygen in vitro, *Invest New Drugs*, 2021, vol. 39, no. 1, pp. 89–97. doi: 10.1007/s10637-020-00990-7
29. Li Z. et al. Mechanism of a new photosensitizer (TBZPy) in the treatment of high-risk human papillomavirus-related diseases, *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2021, pp. 102591. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102591
30. Park Y.K., Park C.H. Clinical efficacy of photodynamic therapy, *Obstet Gynecol Sci*, 2016, vol. 59, no. 6, pp. 479–488. doi: 10.5468/ogs.2016.59.6.479
31. Xie J. et al. 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy reduces HPV viral load via autophagy and apoptosis by modulating Ras/Raf/MEK/ERK and PI3K/AKT pathways in HeLa cells, *J. Photochem. Photobiol. B*, 2019, vol. 194, pp. 46–55. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2019.03.012
32. Zhang W. et al. Efficacy and safety of photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia and human papilloma virus infection: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials, *Medicine (Baltimore)*, 2018, vol. 97, no. 21, pp. 10864. doi: 10.1097/MD.00000000000010864
33. Cai H. et al. Application of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for vaginal intraepithelial neoplasia, a report of six cases, *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2020, no. 31, pp. 101837. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101837
34. Shramova E.I. et al. Near-Infrared Activated Cyanine Dyes As Agents for Photothermal Therapy and Diagnosis of Tumors, *Acta Naturae*, 2020, vol. 12, no. 3, pp. 102–113. doi: 10.32607/actanaturae.11028
35. Inada N.M. et al. Long Term Effectiveness of Photodynamic Therapy for CIN Treatment, *Pharmaceutics (Basel)*, 2019, vol. 12, no. 3, pp. 107. doi: 10.3390/ph12030107
36. Istomin Y.P. et al. Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia grades II and III with Photolon, *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2010, no. 7, pp. 144–151.
37. Li D. et al. Treatment of HPV Infection-Associated Low Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia with 5-Aminolevulinic Acid-Mediated Photodynamic Therapy, *Photodiagnosis Photodyn. Ther*, 2020, no. 32, pp.101974. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101974
38. Gomes A.T.P.C. et al. Synthesis, Characterization and Photodynamic Activity against Bladder Cancer Cells of Novel Triazole-Porphyrin Derivatives, *Molecules*, 2020, vol. 25, no. 7, pp.1607. doi: 10.3390/molecules25071607
39. Hoffman S.R. et al. Patterns of persistent HPV infection after treatment for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): A systematic review, *Int. J. Cancer*, 2017, no. 141 (1), pp. 8–23. doi: 10.1002/ijc.30623
40. Choi M.C. et al. Photodynamic therapy for management of cervical intraepithelial neoplasia II and III in young patients and ob-

- phyrin Derivatives//Molecules. – 2020. – Vol. 25. – № 7. – P. 1607. doi: 10.3390/molecules25071607
39. Hoffman S.R. et al. Patterns of persistent HPV infection after treatment for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): A systematic review//Int.J. Cancer. – 2017. – Vol. 141 (1). – P. 8–23. doi: 10.1002/ijc.30623
40. Choi M.C. et al. Photodynamic therapy for management of cervical intraepithelial neoplasia II and III in young patients and obstetric outcomes//Lasers Surg. Med. – 2013. – Vol. 45 (9). – P. 564–572. doi: 10.1002/lsm.22187
41. Гребёнкина Е.В., Гамаюнов С.В., Кузнецов С.С. и соавт. Фотодинамическая терапия заболеваний шейки матки//Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – № 2. – С. 12–14.
42. Аминодова И.П., Аминов С.А. Оптимизация параметров лечения при фотодинамической терапии предрака и рака шейки матки//Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2015. – № 2. – С. 17–21. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2015-4-2-17-21>
43. Филоненко Е.В., Серова Л.Г., Иванова-Радкевич В.И. Результаты III фазы клинических исследований препарата радахлорин для фотодинамической терапии предрака и начального рака шейки матки//Biomedical photonics. – 2015. – № 3. – С. 36–42. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2015-4-3-36-42>
44. Choi M.C. et al. Photodynamic therapy for management of cervical intraepithelial neoplasia II and III in young patients and obstetric outcomes//Lasers Surg. Med. – 2013. – Vol. 45 (9). – P. 564–572. doi: 10.1002/lsm.22187
45. Ahn T.G., Han S.J. The clinical experiences of Concurrent Chemo-Photodynamic Therapy (CCPDT) in the uterine cervical cancer staged 1B1 and 1B2, especially young women desiring fertility//Photodiagnosis Photodyn. Ther. – 2011. – Vol. 8. – P. 217. doi: 10.1016/j.pdpdt.2011.03.307
46. Филоненко Е.В., Трушина О.И., Новикова Е.Г., Зарочинцева Н.В., Ровинская О.В., Иванова-Радкевич В.И., Каприн А.Д. Фотодинамическая терапия в лечении интраэпителиальных неоплазий шейки матки, вульвы и влагалища//Biomedical Photonics. – 2020. – Т. 9 (4). – С. 31–39. doi: 10.24931/2413-9432-2020-9-4-31-39.
47. Церковский Д.А., Дунаевская В.В. Лазерные технологии в лечении цервикальной интраэпителиальной неоплазии (обзор литературы)//Biomedical Photonics. – 2020. – Т. 9 (3). – С. 30–39. doi: 10.24931/2413-9432-2020-9-3-30-39.
- stretic outcomes, *Lasers Surg. Med*, 2013, no. 45 (9), pp. 564–572. doi: 10.1002/lsm.22187
41. Grebenkina E.V. et al. Photodynamic therapy for cervical lesions. *Photodynamic therapy and photodyagnosis*, 2014, no. 3 (2), pp. 12–14. (In Russ.)
42. Aminodova I.P., Aminodov S. A. Adjustment of treatment parameters for photodynamic therapy of cervical pre-cancer and cancer. *Photodynamic therapy and photodyagnosis*, 2015, no. 4 (2), pp. 17–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2015-4-2-17-21>
43. Filonenko E.V., Serova L.G., Ivanova-Radkevich V.I. Results from phase III clinical trials with radachlorine for photodynamic therapy of pre-cancer and early cancer of cervix. *Biomedical Photonics*, 2015, no. 4 (3), pp. 36–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2015-4-3-36-42>
44. Choi M.C. et al. Photodynamic therapy for management of cervical intraepithelial neoplasia II and III in young patients and obstetric outcomes, *Lasers Surg. Med*, 2013, no. 45 (9), pp. 564–572. doi: 10.1002/lsm.22187
45. Ahn T.G., Han S.J. The clinical experiences of Concurrent Chemo-Photodynamic Therapy (CCPDT) in the uterine cervical cancer staged 1B1 and 1B2, especially young women desiring fertility, *Photodiagnosis Photodyn. Ther*, 2011, no. 8, pp. 217. doi: 10.1016/j.pdpdt.2011.03.307
46. Filonenko E.V., Trushina O.I., Novikova E.G., Zarochentseva N.V., Rovinskaya O.V., Ivanova-Radkevich V.I., Kaprin A.D. Photodynamic therapy in the treatment of intraepithelial neoplasia of the cervix, vulva and vagina, *Biomedical Photonics*, 2020, no. 9 (4), pp. 31–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2020-9-4-31-39>
47. Tzerkovsky D.A., Dunaevskaya V.V. Laser technologies in treatment of cervical intraepithelial neoplasia (review). *Biomedical Photonics*, 2020, no. 9 (3), pp. 30–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2020-9-3-30-39>