

РЕЗУЛЬТАТЫ III ФАЗЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРЕПАРАТА РАДАХЛОРИН ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРЕДРАКА И НАЧАЛЬНОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Е.В. Филоненко¹, Л.Г. Серова¹, В.И. Иванова-Радкевич²

¹МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, Москва, Россия

²ФГАОУ ВО «РУДН», Москва, Россия

Резюме

Приведены результаты клинического исследования эффективности фотодинамической терапии (ФДТ) с препаратом радахлорин у пациенток с предопухоловой и опухоловой патологией шейки матки. В исследование включено 30 пациенток, в том числе с эрозией шейки матки – 4 пациентки, с дисплазией II ст. – 5 пациенток, с дисплазией III ст. – 13 пациенток, с *carcinoma in situ* – 4 пациентки и с диагнозом рак шейки матки Ia ст. – 4 пациентки. Радахлорин вводили однократно внутривенно посредством 30-минутной инфузии в дозе 1,0 мг/кг массы тела за 3 ч до проведения облучения (длина волны 662 нм, плотность энергии 300–350 Дж/см²). Результат лечения у 26 (86,7%) пациенток оценен, как полная регрессия опухоли, у 4 (13,3%) – как частичная регрессия. В группах с клиническим диагнозом эрозия шейки матки, дисплазия II ст. и *carcinoma in situ* полная регрессия отмечена во всех наблюдениях. В группах с дисплазией III ст. полная регрессия после первого курса ФДТ достигнута у 77% пациенток, с диагнозом рак шейки матки Ia ст. – у 75% больных. У всех больных с частичной регрессией был проведен второй курс ФДТ в срок от 3 до 6 мес после первого курса, после чего была зарегистрирована полная регрессия. В процессе лечения и при последующем наблюдении не было зарегистрировано каких-либо нежелательных реакций, связанных с применением радахлорина или проведением ФДТ. Таким образом, ФДТ с отечественным фотосенсибилизатором радахлорин показала высокую эффективность в лечении предопухоловой и опухоловой патологии шейки матки.

Ключевые слова: рак шейки матки, фотосенсибилизатор радахлорин, фотодинамическая терапия.

Для цитирования: 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.

Контакты: Филоненко Е.В., e-mail: derkul23@yandex.ru

RESULTS FROM PHASE III CLINICAL TRIALS WITH RADACHLORINE FOR PHOTODYNAMIC THERAPY OF PRE-CANCER AND EARLY CANCER OF CERVIX

E.V. Filonenko¹, L.G. Serova¹, V.I. Ivanova-Radkevich²

¹P.A. Herzen MCRI (branch of FSBI «NMRRС» of the Ministry of Health of the Russian Federation), Moscow, Russia

²FSAEI of HPE «PFUR», Moscow, Russia

Abstract

The results of clinical study for efficacy of photodynamic therapy (PDT) with radachlorine in patients with pre-cancer and cancer of cervix are represented. The study enrolled 30 patients including 4 patients with cervical erosion, 5 patients with cervical intraepithelial neoplasia II, 13 patients with cervical intraepithelial neoplasia III, 4 patients with carcinoma in situ and 4 patients with cervical cancer stage Ia. Radachlorine was administrated as single 30 minute intravenous injection at dose of 1,0 mg/kg of body weight 3 h before irradiation (wavelength of 662 nm, light dose of 300–350 J/cm²). The results of treatment in 26 (86,7%) patients was assessed as complete tumor regression and in 4 (13,3%) patients – as partial regression. In cervical erosion, intraepithelial neoplasia II and carcinoma in situ groups total regression was in all cases. In the cervical intraepithelial neoplasia III group total regression after first course of PDT was achieved in 77% of patients, in cervical cancer stage Ia group – in 75% of patients. From 3 to 6 months after first course of treatment all patients with partial tumor regression underwent the second course of PDT with complete regression. There were no side-effects due to radachlorine or PDT in the course of treatment and during follow-up. Thus, PDT with Russian photosensitizer radachlorine showed high efficiency for treatment of pre-cancer and cancer of cervix.

Keywords: cervical cancer, photosensitizer radachlorine, photodynamic therapy.

For citations: 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. 3, pp. 36–42 (in Russian)

Contacts: Filonenko E.V., e-mail: derkul23@yandex.ru

Введение

Рак шейки матки (РШМ) до сегодняшнего дня остается одной из самых актуальных проблем в онкогинекологии и занимает второе место в структуре онкологической заболеваемости женской половой сферы [1, 2]. Четко прослеживается рост заболеваемости раком шейки матки среди молодых женщин в возрастной группе до 40 лет. Увеличение числа заболевших женщин является тревожным фактом, так как данный контингент пациенток представляет собой не только репродуктивно значимую часть женского населения, но и активную в социальном отношении группу [3–5].

В связи с актуальностью данной проблемы существует необходимость в решении следующей задачи – свести к минимуму заболеваемость и смертность от рака шейки матки за счет усовершенствования методов лечения фоновых и предраковых заболеваний, избегая тем самым возникновения инвазивного рака [6].

Приоритетным направлением развития науки в настоящее время является поиск новых методов лечения злокачественных опухолей, основанных на использовании последних достижений медицинских технологий в области химии, биологии и квантовой физики. Одним из перспективных направлений для решения данных задач является разработка метода фотодинамической терапии (ФДТ) злокачественных опухолей с применением природных и синтетических фотосенсибилизаторов [4, 7].

Принцип действия ФДТ состоит во взаимодействии фотосенсибилизатора, предварительно введенного в организм пациента, со светом определенной длины волны, в результате чего происходит образование синглетного кислорода и других цитотоксических продуктов, приводящее к разрушению опухоли [8].

Процесс протекает следующим образом: фотосенсибилизатор аккумулируется преимущественно в неопластических тканях или в сосудах опухоли и активируется под воздействием света. В результате поглощения фотонов фотосенсибилизатор переходит из своего основного состояния в возбужденное, более высокое энергетическое состояние. При взаимодействии фотосенсибилизатора, находящегося в возбужденном состоянии, с кислородом образуются высокоактивные формы кислорода, как, например, крайне цитотоксичный продукт – синглетный кислород. Наряду с ним могут образовываться такие активные формы кислорода как супероксид и гидроксидрадикалы, которые также вносят существенный вклад в цитотоксический эффект [7].

Возможности ФДТ в лечении заболеваний шейки матки стали изучаться с 90-х гг. прошлого столетия. Анализ литературы за последние годы свидетельствует о возрастающем интересе гинекологов и онкологов всего мира к возможностям данного метода в лечении заболеваний шейки матки. В 1997 г. В. Monk проводил ФДТ предрака и начального рака шейки матки при

местном нанесении фотофрина со временем экспозиции 24 ч и плотностью энергии 100–140 Дж/см². Из 11 пациенток у 8 (73%) выявлена полная регрессия патологических изменений [9]. В 1998 г. М. Löning провел флуоресцентную диагностику у 22 больных с оценкой накопления препарата на измененной слизистой шейки матки и цервикального канала. Пациенткам была проведена предоперационная четырехчасовая локальная аппликация 10%-ой мази 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) на слизистую шейки матки. В результате воздействия светом длиной волны 400–450 нм была обнаружена макроскопически четкая флуоресценция патологических изменений в области слизистой шейки матки [10].

В 1998 г. S. Pahernik исследовал с помощью флуоресцентной микроскопии фармакокинетику и селективность накопления 5-АЛК *in vivo* на препаратах, полученных от 14 пациенток в ходе конизации шейки матки. При экспозиции 3%-ой мази 5-АЛК в течение 150–250 мин была получена в 2 раза более интенсивная флуоресценция протопорфирина IX (ППИХ) в участках дисплазии III ст. по сравнению с участками нормального плоского эпителия. Интенсивность же флуоресценции ППИХ в участках дисплазии I и II ст. была лишь в 1,3 раза выше [11]. В 1999 г. P. Hillemanns проводил исследования с аппликацией 20%-ой мази 5-АЛК на шейку матки при времени экспозиции 4–5 ч. При этом наблюдалась интенсивная флуоресценция ППИХ экзо- и эндоцервикса. Как правило, флуоресцентная контрастность между диспластическими участками и неизменным эпителием была небольшой. При этом интенсивность флуоресценции ППИХ не коррелировала с результатами кольпоскопического исследования. При применении аппликации 1%-ой мази 5-АЛК с экспозицией в течение 60–90 мин P. Hillemanns наблюдал специфическую флуоресценцию ППИХ в очагах дисплазии и рака слизистой шейки матки. Результаты этого исследования показали высокую чувствительность в диагностике дисплазии II–III ст. по сравнению с расширенной кольпоскопией [12]. В 2004 г. V. Andikyan диагностировал максимальное накопление ППИХ в очагах дисплазии слизистой шейки матки при местном использовании 10%-го геля 5-АЛК при экспозиции 4–6 ч [13].

Несмотря на проводимые исследования, многие вопросы, связанные с разработкой методологических аспектов ФДТ предрака и начального рака шейки матки, оценкой противоопухолевой эффективности метода и определением перспектив развития этого направления в органосохраняющем лечении данной патологии, требуют дальнейшего изучения для применения его в онкогинекологии.

Представляется актуальным поиск новых фотосенсибилизаторов и методик ФДТ у больных с фоновыми

заболеваниями, предопухоловой патологией и ранним раком шейки матки.

Материал и методы

Проведен анализ результатов ФДТ с препаратом радахлорин (ООО «РАДА-ФАРМА», Москва) у 30 пациенток с фоновыми заболеваниями (эрозия), предраком (дисплазия II–III ст.), преинвазивным (сr in situ) и начальным (Ia ст.) раком шейки матки. Возраст больных был от 21 до 75 лет, из них 86,7% больных были в возрасте до 40 лет. Средний возраст составил 36±2 лет (табл. 1).

При морфологическом исследовании соскобов из цервикального канала и биоптатов шейки матки перед проведением ФДТ у 4 пациенток диагностирована эрозия шейки матки, у 5 – дисплазия II ст., у 13 – дисплазия III ст., у 4 – carcinoma in situ и у 4 – рак шейки матки Ia ст. (T1aN0M0) (табл. 2).

Исследование было выполнено в рамках проведения III фазы клинических испытаний препарата радахлорин, в соответствии с протоколом № 01-(Рада-ФДТ-РШМ)-2012, одобренным Минздравом России. Все больные, включенные в протокол, соответствовали критериям включения. Критериями исключения из исследования являлись: воспалительные заболевания гениталий с подострым и острым течением, выраженная деформация шейки матки, стеноз цервикального канала, сопутствующие заболевания печени, сопровождающиеся повышением активности трансаминаз, заболевания почек, с повышением показателей мочевины и креатинина.

Наиболее часто фоновые, предопухоловые и начальные опухолевые изменения были локализованы только в экзоцервиксе: у 100% больных с эрозией шейки матки, у 80% больных с дисплазией II ст., у 61,5% больных с дисплазией III ст. и у 25% больных с carcinoma in situ. Поражение только эндоцервикса отмечено в 30,8% наблюдений в группе больных с дисплазией III ст. и в 25% – с carcinoma in situ. Пато-

Таблица 1.
Характеристика больных в зависимости от возраста

Возраст пациентов	Число пациентов
До 25 лет	1 (3,3%)
25–30 лет	8 (26,7%)
31–35 лет	12 (40%)
36–40 лет	5 (16,7%)
41–45 лет	2 (6,7%)
46–50 лет	1 (3,3%)
Старше 50 лет	1 (3,3%)
Всего	30 (100%)

Таблица 2.
Характеристика больных в зависимости от морфологического диагноза

Диагноз	Число больных (%)
Эрозия шейки матки	4 (13,3%)
Дисплазия II ст.	5 (16,7%)
Дисплазия III ст.	13 (43,4%)
Carcinoma in situ	4 (13,3%)
Рак шейки матки Ia ст. (T1aN0M0)	4 (13,3%)
ВСЕГО	30 (100%)

логический процесс с локализацией в экзо- и эндоцервиксе был диагностирован у пациенток с дисплазией II ст. в 20% наблюдений, с дисплазией III ст. – в 7,7%, с carcinoma in situ – в 50%, с диагнозом рак шейки матки Ia ст. – в 100% (табл. 3).

Таблица 3.
Характеристика больных в зависимости от локализации заболевания в шейке матки

Диагноз	Число больных (%)	Локализация изменений в шейке матки		
		Экзоцервикс	Эндоцервикс	Экзо- и эндоцервикс
Эрозия шейки матки	4 (100%)	4 (100%)	-	-
Дисплазия II ст.	5 (100%)	4 (80%)	-	1 (20%)
Дисплазия III ст.	13 (100%)	8 (61,5%)	4 (30,8%)	1 (7,7%)
Carcinoma in situ	4 (100%)	1 (25%)	1 (25%)	2 (50%)
Рак шейки матки Ia ст. (T1aN0M0)	4 (100%)	-	-	4 (100%)
ВСЕГО	30 (100%)	17 (56,6%)	5 (16,7%)	8 (26,7%)

Таблица 4.
 Характеристика больных в зависимости от характера заболевания шейки матки

Диагноз	Число больных (%)	Характер заболевания шейки матки	
		Первичный процесс	Рецидив заболевания
Эрозия шейки матки	4 (100%)	4 (100%)	-
Дисплазия II ст.	5 (100%)	5 (100%)	-
Дисплазия III ст.	13 (100%)	7 (53,8%)	6 (46,2%)
Carcinoma in situ	4 (100%)	1 (25%)	3 (75%)
Рак шейки матки Ia ст. (T1aNOMO)	4 (100%)	2 (50%)	2 (50%)
ВСЕГО	30 (100%)	19 (63,3%)	11(36,7%)

ФДТ в качестве единственного метода лечения выполнена у 19 (63,3%) больных. Из них у 4 женщин была диагностирована эрозия шейки матки, у 5 – дисплазия II ст., у 7 – дисплазия III ст., у 1 – carcinoma in situ и у 2 – рак шейки матки Ia ст. (T1aNOMO).

У других 11 (36,7%) пациенток ФДТ была выполнена по поводу рецидива заболевания после ранее выполненного хирургического лечения в объеме конизации шейки матки. Из них у 6 пациенток был клинический диагноз дисплазия III ст., у 3 – carcinoma in situ и у 2 – рак шейки матки Ia ст. (T1aNOMO) (табл. 4). Во всех наблюдениях диагноз рецидива заболевания был подтвержден морфологически.

Для ФДТ был использован фотосенсибилизатор радахлорин. Препарат вводили однократно внутривенно посредством 30-минутной инфузии в дозе 1,0 мг/кг массы тела в условиях полутемного помещения. Сеанс ФДТ осуществляли с использованием диодного лазера «Лахта-Милон» (ООО «Милон», Россия) с длиной волны 662 нм через 3 ч после введения препарата. Независимо от локализации патологических изменений в шейке матки облучение выполнялось как на всем протяжении цервикального канала, так и всей площади влагалищной порции шейки матки. Сеанс лазерного облучения цервикального канала проводили с исполь-

зованием кварцевого световода с цилиндрическим диффузором длиной от 1 до 3 см по всей длине цервикального канала. При использовании диффузора длиной 3 см выполняли 1 позицию облучения, при использовании диффузора длиной 1 см – 3 позиции облучения. В случае укорочения длины цервикального канала после хирургического лечения шейки матки использовали диффузоры длиной 1 или 2 см с применением 1 или 2 позиций облучения, соответственно. Облучение влагалищной порции шейки матки осуществляли с использованием макролинзы. Диаметр светового пятна был от 2,0 до 3,0 см в зависимости от анатомических особенностей органа. Плотность энергии лазерного излучения составляла 300–350 Дж/см².

Противоопухолевую эффективность ФДТ оценивали на основании данных кольпоскопического и цитологического исследования каждые 3 мес на протяжении первого года и каждые 6 мес в последующие годы динамического наблюдения.

Результаты и обсуждение

Оценка непосредственного результата лечения производилась через 3 мес после проведения ФДТ. Полная регрессия опухоли после выполнения одного курса ФДТ получена у 26 (86,7%) женщин, частичная – у 4 (13,3%)

Таблица 5.
 Результат однокурсовой ФДТ

Диагноз	Число больных (%)	Результат ФДТ	
		Полная регрессия	Частичная регрессия
Эрозия шейки матки	4 (100%)	4 (100%)	-
Дисплазия II ст.	5 (100%)	5 (100%)	-
Дисплазия III ст.	13 (100%)	10 (77%)	3 (23%)
Carcinoma in situ	4 (100%)	4 (100%)	-
Рак шейки матки Ia ст. (T1aNOMO)	4 (100%)	3 (75%)	1 (25%)
Всего	30 (100%)	26 (86,7%)	4 (13,3%)

(табл. 5). В группах женщин с клиническим диагнозом эрозия шейки матки, дисплазия II ст. и carcinoma in situ полная регрессия отмечена во всех наблюдениях. В группе женщин с дисплазией III ст. полная регрессия достигнута у 10 (77%) пациенток, частичная регрессия до дисплазии II ст. – у 3 (23%). В группе женщин с диагнозом рак шейки матки Ia ст. (T1aN0M0) полная регрессия установлена у 3 (75%) больных, частичная регрессия до дисплазии II ст. – у 1 (25%). У всех больных с частичной регрессией был с успехом проведен второй курс ФДТ в срок от 3 до 6 мес после первого курса.

Больные с полной регрессией наблюдались в срок от 6 мес до 1,5 лет без признаков рецидива заболевания.

Проанализирована эффективность фотодинамического воздействия в зависимости от локализации

патологических изменений в шейке матки. При локализации патологического процесса в экзоцервиксе полная регрессия достигнута после проведения 1 курса ФДТ у всех больных данной группы: у 4 (100%) больных с эрозией шейки матки, у 4 (100%) – с дисплазией II ст., у 8 (100%) – с дисплазией III ст. и у 1 (100%) – с carcinoma in situ (табл. 6).

При локализации патологического процесса в эндоцервиксе полная регрессия достигнута после проведения 1 курса ФДТ у 3 (60%) из 5 больных: у 2 (50%) из 4 пациенток с дисплазией III ст. и у 1 (100%) пациентки с диагнозом carcinoma in situ. Частичная регрессия до дисплазии II ст. установлена у 2 из 4 пациенток с дисплазией III ст. (табл. 7).

Таблица 6.
 Результат ФДТ при локализации заболевания в экзоцервиксе

Диагноз	Число больных (%)	Результат ФДТ	
		Полная регрессия	Частичная регрессия
Эрозия шейки матки	4 (100%)	4 (100%)	-
Дисплазия II ст.	4 (100%)	4 (100%)	-
Дисплазия III ст.	8 (100%)	8 (100%)	-
Carcinoma in situ	1 (100%)	1 (100%)	-
Всего	17 (100%)	17 (100%)	-

Таблица 7.
 Результат ФДТ при локализации заболевания в эндоцервиксе

Диагноз	Число больных (%)	Результат ФДТ	
		Полная регрессия	Частичная регрессия
Дисплазия III ст.	4 (100%)	2 (50%)	2 (50%)
Carcinoma in situ	1 (100%)	1 (100%)	-
Всего	5 (100%)	3 (60%)	2 (40%)

Таблица 8.
 Результат ФДТ при локализации заболевания в экзо- и эндоцервиксе

Диагноз	Число больных (%)	Результат ФДТ	
		Полная регрессия	Частичная регрессия
Дисплазия II ст	1 (100%)	1 (100%)	-
Дисплазия III ст	1 (100%)	-	1 (100%)
Carcinoma in situ	2 (100%)	2 (100%)	-
Рак шейки матки Ia ст. (T1aN0M0)	4 (100%)	3 (75%)	1 (25%)
Всего	8 (100%)	6 (75%)	2 (25%)

При локализации патологического процесса в экзо- и эндоцервиксе полная регрессия достигнута после проведения 1 курса ФДТ у 6 (75%) из 8 больных: у 1 (100%) пациентки с дисплазией II ст, у 2 (100%) – с carcinoma in situ и у 3 (75%) – с диагнозом рак шейки матки Ia ст. (T1aN0M0). Частичная регрессия (по данным морфологического исследования после проведения 1 курса ФДТ диагностирована дисплазия II ст.) зарегистрирована у других 2 (25%) больных: у 1 – с дисплазией III ст. и у 1 – с диагнозом рак шейки матки Ia ст. (T1aN0M0) (табл. 8).

Проанализирована эффективность фотодинамического воздействия в зависимости от характера заболевания шейки матки. В группе больных с первичным, ранее не леченным патологическим процессом полная регрессия получена у 18 (94,7%) из 19 больных после проведения 1 курса ФДТ: у 4 пациенток с эрозией шейки матки, у 5 – с дисплазией II ст, у 6 – с дисплазией III ст., у 1 – с carcinoma in situ и у 2 пациенток с диагнозом рак шейки матки Ia ст. (T1aN0M0). Частичная регрессия получена у 1 (7,7%) пациентки с диагнозом дисплазия III ст. (табл. 9).

В группе больных с рецидивными опухолями полная регрессия зарегистрирована у 8 (72,7%) из 11 пациенток: у 4 пациенток с диагнозом дисплазия III ст,

у 3 – с carcinoma in situ и у 1 – с диагнозом рак шейки матки Ia ст. (T1aN0M0). Частичная регрессия (по данным морфологического исследования после проведения 1 курса ФДТ диагностирована дисплазия II ст.) получена у 3 больных (27,3%): у 2 пациенток с диагнозом дисплазия III ст. и у 1 – с диагнозом рак шейки матки Ia ст. (T1aN0M0) (табл. 10).

Заключение

ФДТ с отечественным фотосенсибилизатором радахлорин показала высокую эффективность в лечении не только фоновых заболеваний, но и предрака и начального рака шейки матки. ФДТ является альтернативным методом лечения предопухолевой и начальной опухолевой патологии шейки матки с сохранением анатомической и функциональной целостности органа, что немаловажно у женщин в реализации репродуктивной функции. В процессе и после лечения не было выявлено каких-либо нежелательных реакций на введение препарата радахлорин и проведение фотодинамической терапии.

Предложенная методика ФДТ с препаратом радахлорин может быть рекомендована для практического применения у пациенток с фоновыми заболеваниями, предраком и начальным раком шейки матки.

Таблица 9.

Результаты ФДТ больных с первичным патологическим процессом после 1 курса ФДТ

Диагноз	Число больных (%)	Первичные опухоли	
		Полная регрессия	Частичная регрессия
Эрозия шейки матки	4 (100%)	4 (100%)	-
Дисплазия II ст	5 (100%)	5 (100%)	-
Дисплазия III ст	7(100%)	6 (85,7%)	1(14,3%)
Carcinoma in situ	1 (100%)	1 (100%)	-
Рак шейки матки Ia ст. (T1aN0M0)	2 (100%)	2 (100%)	-
Всего	19 (100%)	18 (94,7%)	1 (5,3%)

Таблица 10.

Результаты ФДТ больных с рецидивным патологическим процессом после 1 курса ФДТ

Диагноз	Число больных (%)	Рецидивные опухоли	
		Полная регрессия	Частичная регрессия
Эрозия шейки матки	-	-	-
Дисплазия II ст	-	-	-
Дисплазия III ст	6 (100%)	4 (66,7%)	2 (33,3%)
Carcinoma in situ	3 (100%)	3 (100%)	-
Рак шейки матки Ia ст. (T1aN0M0)	2 (100%)	1 (50%)	1 (50%)
Всего	11 (100%)	8 (72,7%)	3 (27,3%)

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашрафян Л.А. Современные представления о канцерогенезе рака шейки матки // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3, №3. – С. 146–155.
2. Трушина О.И., Новикова Е.Г. Возможности ФДТ для вторичной профилактики вирус-ассоциированного предрака шейки матки // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – №3. – С. 45.
3. Bosch F.X., Lorincz A., Munoz N. et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer // *J. Clin. Pathol.* – 2002. – Vol. 55. – P. 244–265.
4. Киселев В.И., Ашрафян Л.А., Бударшина С.О. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики // Гинекология. – 2004. – Т.6, №4. – С. 174–180.
5. Михайлов И.Г., Максимов С.Я., Новик В.И. и др. Сравнительная оценка некоторых способов лечения генитальной ВПЧ-инфекции у женщин с различными генотипами вируса // *Вопр. Онколог.* – 2000. – Т. 46 (3). – С. 340–343.
6. Кулаков В.И., Прилепская В.И., Паавонен Й. Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 56 с.
7. Dougherty T.J. Photodynamic therapy // *Photohem Photobiol.* – 1993. – Vol. 58. – P. 895–900
8. Sibata C. H. et al. Photodynamic therapy in oncology // *J. Expert. Opin. Pharmacother.* – 2001. – Vol. 2, № 6 – P. 917–927.
9. Monk A., Brewer C., Van Nostrand K., Bems M. Photodynamic therapy using topically applied dihematoporphyrin ether in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia // *Gynecol Oncol.* – 1997. – Vol. 64 (1). – P.70–5.
10. Löning M., Diddens H, Friedrich M. et al. Fluorescence diagnosis and photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX in gynecology: an overview // *Zentralbl. Gynakol.* – 2006. – Vol. 128 (6). – P. 311–7.
11. Pahernik S.A., Botzlar A., Hillemanns P. et al. Pharmacokinetics and selectivity of aminolevulinic acid-induced porphyrin synthesis in patients with cervical intra-epithelial neoplasia // *Int. J. Cancer.* – 1998. – Vol. 78(3). – P. 310–4.
12. Hillemanns P., Wang X., Hertel H. et al. Pharmacokinetics and selectivity of porphyrin synthesis after topical application of hexaminolevulinate in patients with cervical intraepithelial neoplasia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1999. – Vol. 198 (3). – P. 301–7.
13. Andikyan V., Kronschnabl M., Hillemanns M. et al. Fluorescence diagnosis with 5-ALA thermogel of cervical intraepithelial neoplasia // *Gynakol. Geburtshilfliche. Rundsch.* – 2004. – Vol. 44(1). – P. 31–7.

REFERENCES

1. Ashrafyan L.A. Sovremennye predstavleniya o kantserogeneze raka sheiki matki (Contemporary conceptions of cancerogenesis of cervical cancer), *Prakticheskaya onkologiya*, 2002, T. 3, No. 3, pp. 146–155.
2. Trushina O.I., Novikova E.G. Vozможности FDT dlya vtorichnoi profilaktiki virus-assotsirovannogo predraka sheiki matki (Capabilities of PDT for secondary prevention of virus-associated pre-cancer of the cervix), *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*, 2011. – №3. – S. 45.
3. Bosch F.X., Lorincz A., Munoz N. et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer, *J. Clin. Pathol.*, 2002, Vol. 55, pp. 244–265.
4. Kiselev V.I., Ashrafyan L.A., Bударшина S.O. Etiologicheskaya rol' virusa papillomy cheloveka v razvitii raka sheiki matki: geneticheskie i patogeneticheskie mekhanizmy, vozможности terapii i profilaktiki (An etiologic role for human papillomavirus in a subset of cervical cancer: genetic and pathological mechanisms, possibilities for therapy and prevention), *Ginekologiya*, 2004, T. 6, No. 4, pp. 174–180.
5. Mikhailov I.G., Maksimov S.Ya., Novik V.I. i dr. Sravnitel'naya otsenka nekotorykh sposobov lecheniya genital'noi VPCh-infektsii u zhenshchin s razlichnymi genotipami virusa (Comparative analysis of certain methods of treating of genital HPV-infection in women with different virus genotypes), *Vopr. Onkol.*, 2000, T. 46 (3), pp. 340–343.
6. Kulakov V.I., Prilepskaya V.I., Paavonen I. Profilaktika raka sheiki matki. Rukovodstvo dlya vrachei (Prevention of cervical cancer: guidelines for physicians), M.: MEDpress-inform, 2008, pp. 1–56.
7. Dougherty T.J. Photodynamic therapy, *Photohem Photobiol*, 1993, Vol. 58, pp. 895–900.
8. Sibata C. H. et al. Photodynamic therapy in oncology, *J. Expert. Opin. Pharmacother.*, 2001, Vol. 2, No. 6, pp. 917–927.
9. Monk A., Brewer C., Van Nostrand K., Bems M. Photodynamic therapy using topically applied dihematoporphyrin ether in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia, *Gynecol Oncol.*, 1997, Vol. 64 (1), pp. 70–75.
10. Löning M., Diddens H, Friedrich M. et al. Fluorescence diagnosis and photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX in gynecology: an overview, *Zentralbl. Gynakol.*, 2006, Vol. 12 (6), pp. 311–317.
11. Pahernik S.A., Botzlar A., Hillemanns P. et al. Pharmacokinetics and selectivity of aminolevulinic acid-induced porphyrin synthesis in patients with cervical intra-epithelial neoplasia, *Int. J. Cancer*, 1998, Vol. 78(3), pp. 310–314.
12. Hillemanns P., Wang X., Hertel H. et al. Pharmacokinetics and selectivity of porphyrin synthesis after topical application of hexaminolevulinate in patients with cervical intraepithelial neoplasia, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1999, Vol. 198(3), pp. 301–317.
13. Andikyan V., Kronschnabl M., Hillemanns M. et al. Fluorescence diagnosis with 5-ALA thermogel of cervical intraepithelial neoplasia, *Gynakol. Geburtshilfliche. Rundsch.*, 2004, Vol. 44 (1), pp. 31–37.