

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Н.А. ШАНАЗАРОВ¹, Г.Ж. БАРИЕВА¹, Н.М. МУСИН², Р.К. АЛБАЕВ¹,
А.А. КАЛИЕВ², Е.М. ИЗТЛЕУОВ², С.Б. СМАЙЛОВА¹**

¹РГП на ПХВ «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан», Астана, Республика Казахстан;

²НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Рак шейки матки (РШМ) представляет собой серьезную проблему для здравоохранения во всем мире, и инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ) играет жизненно важную роль в качестве фактора риска РШМ. Фотодинамическая терапия (ФДТ) представляет собой минимально инвазивное лечение поражений шейки матки, связанных с ВПЧ, при котором используются фотосенсибилизаторы и свет для избирательного разрушения аномальных клеток.

Цель исследования – изучение различных типов молекул, используемых в фотодинамической терапии рака шейки матки.

Методы: Был проведен всесторонний поиск статей, посвященных изучению эффективности и безопасности ФДТ при лечении РШМ, связанного с ВПЧ-инфекцией. Для обзора были определены показатели РИСО и проведен поиск литературы в базе данных PubMed с использованием комбинаций ключевых слов. Было выявлено 71 исследование, проведенное в период с 2013 по 2023 год, в котором изучалось использование ФДТ для лечения РШМ.

В статье рассмотрены текущие клинические испытания, изучающие эффективность ФДТ при лечении плоскоклеточных интраэпителиальных неоплазий низкой и высокой степени, а также доклинические подходы с использованием различных молекул для ФДТ при РШМ.

Результаты: Описаны потенциальные молекулы для ФДТ, оценены их преимущества и недостатки и предложены решения для повышения их совместимости с противоопухолевым лечением. Наш обзор показывает, что ФДТ является перспективным терапевтическим подходом для диагностики и лечения поражений шейки матки, связанных с ВПЧ. Вместе с тем, согласно результатам обзора литературы, использование различных классов красителей усиливает противораковые эффекты ФДТ.

Заключение: Фуллерен и АЛК-ФДТ являются потенциальными лидерами для более интенсивного использования в ФДТ РШМ. Однако необходимо проведение дальнейших исследований для оценки долгосрочной эффективности и безопасности данного метода.

Ключевые слова: рак шейки матки (РШМ), вирус папилломы человека (ВПЧ), фотодинамическая терапия (ФДТ), плоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия.

Введение: Рак шейки матки (РШМ) входит в число ведущих причин смертности от рака среди женщин во всем мире [1]. Наличие вируса папилломы человека (ВПЧ) является значительным фактором, способствующим развитию РШМ [2]. Традиционные методы диагностики и лечения часто сталкиваются с трудностями при выявлении и лечении предраковых поражений, предшествующих возникновению рака. Клеточная выстилка шейки матки может вызывать различные предраковые поражения, включая дисплазии шейки матки – цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN1, CIN2, CIN3), плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени (HSIL) и плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени (LSIL). LSIL обозначает самую легкую форму этих поражений, в то время как CIN2 относится к промежуточной категории, а CIN3 представляет собой наиболее тяжелое состояние. HSIL включает в себя CIN2 и CIN3 и считается предшественником РШМ с высоким риском. Если не лечить, HSIL имеет более высокую вероятность прогрессирования в рак по сравнению с CIN1 или LSIL. В целях преодоления этого препятствия, ученые разработали инновационную технологию, которая направлена на повышение эффективности диагностики и лечения основных и предраковых поражений шейки матки, связанных с ВПЧ [3]. Дан-

ной технологией является фотодинамическая терапия (ФДТ), что представляет собой минимально инвазивный терапевтический метод, в котором используются фотосенсибилизаторы (ФС) и свет для целенаправленного воздействия и устранения аномальных клеток [3]. Новый подход включает комбинацию флуоресцентного красителя и специализированной системы визуализации, что облегчает процесс визуализации поражений шейки матки в режиме реального времени [4, 5]. Во время процедуры шейка матки покрывается ФС, а затем целевая область подвергается воздействию света определенной длины волны [6]. Этот процесс запускает ФС для генерации активных форм кислорода, которые избирательно уничтожают аномальные клетки [7]. С точностью воздействуя на пораженные клетки, этот метод снижает риск повреждения здоровых тканей, тем самым повышая эффективность лечения [8]. Кроме того, используемая система визуализации обеспечивает точную и эффективную идентификацию поражений шейки матки, связанных с ВПЧ [9]. Раннее обнаружение этих поражений с помощью этой технологии может привести к более эффективному лечению и улучшению результатов лечения пациентов [4, 10].

Внедрение ФДТ знаменует собой значительный прогресс в области диагностики и лечения поражений шей-

ки матки, связанных с ВПЧ. Выбор подходящего красителя является важным аспектом при работе с ФДТ. На протяжении многих лет в этой технике использовались различные молекулы, однако крайне важно идентифицировать и оценить эти молекулы для разработки новых ФС, обладающих более высокой противоопухолевой активностью и большим удобством использования [11].

Цель исследования – изучение различных типов молекул, используемых в фотодинамической терапии для лечения рака шейки матки.

Материалы и методы: В рамках обзора литературы был проведен поиск статей, посвященных изучению эффективности и безопасности ФДТ при лечении РШМ, связанной с инфекцией ВПЧ. Были рассмотрены многочисленные исследования, изучающие применение ФДТ в этой области, с акцентом на фотохимиотерапию, наночастицы и ФС агенты.

Для проведения обзора мы сначала определили показатели PICO, где р (популяция) = женщины с ВПЧ-ас-

социированным РШМ; I (вмешательство, экспозиция в нашем случае) = ФДТ; С (группа сравнения) = группы плацебо или другие методы лечения и О (исход) = клиническая эффективность и безопасность ФДТ.

В базе данных PubMed был проведен поиск статей, связанных с темой исследования. Поисковый процесс длился с апреля по июль 2023 года. Также был применен инструмент VOS viewer (Центр исследований науки и технологий, Лейденский университет, Нидерланды) для определения концепции, ключевых слов и авторов на данную тему исследования. При поиске использовалась комбинация следующих терминов: CIN1, CIN2, CIN3, HSIL, LSIL, РШМ, ВПЧ и ФДТ.

Результаты: Изучение онлайн-базы данных PubMed выявило 71 исследование. Исследования проведены с 2013 по 2023 годы, в которых изучалось использование ФДТ для лечения РШМ. Из них было выделено 13 клинических исследований, рассматривающих ВПЧ-ассоциированные ранние стадии РШМ (таблица 1).

Таблица 1 – Исследования по ФДТ при РШМ по данным Pubmed, 2013-2023 гг.

#	Автор, год, дизайн исследования	Вмешательство	Эффективность
1	Choi et al., 2013 Ретроспективное исследование [20]	Фотогем внутривенно и красный лазерный свет с длиной волны 630 нм (CERALAS; Германия), 150 Дж/см ² . Группа 1: только ФДТ Группа 2: ФДТ+LEEP/Конус Группа 3: ФДТ в течение 3 месяцев после LEEP/конуса. Группа 4: ФДТ через 12 месяцев после LEEP/Конуса из-за рецидива CIN.	Полный ответ на ДНК высокой частоты ВПЧ: • 3-месячный период наблюдения: 89,8% (44 из 49); • 12-месячный период наблюдения: 87,0% (40 из 46); Полный ответ на ФДТ через 12 месяцев наблюдения: 98,1% (52 из 53) Гр1: CIN2: 100% (2/2), CIN3: 100% (6 из 6), CIS: 80% (4 из 5). CRR=100% (13 из 13)
2	Hillemanns et al., 2014 Клиническое исследование [21]	Экспериментальная группа (ЭГ) – HAL вагинальный суппозитории 100 мг; красный когерентный свет с длиной волны 633 нм (Biolitec, Германия), 50 Дж/см ² Контрольная группа (КГ) – только вагинальные суппозитории плацебо + ФДТ, только последующее наблюдение	Полный ответ на CIN1 через 6 месяцев: • ЭГ: 57,1% (20 из 35) • КГ: 25,0% (4 из 16) [плацебо+ФДТ: 40,0% (4 из 10) и группа наблюдения: 0% (0/6)], p=0,040 Полный ответ на ВПЧ: • ЭГ: 73,3% (11 из 15) • КГ: 50% (5 из 10) [плацебо+ФДТ: 28,6% (2 из 7) и группа наблюдения: 100% (3 из 3)], p=0,397
3	Hillemanns et al., 2014 Клиническое исследование [22]	Местное лечение HAL гидрохлорид 0,2%, 1%, 5% ЭГ1: HAL 5% ЭГ2: HAL 1% ЭГ3: HAL 0.2% КГ: плацебо	Статистически значимого результата нет в CIN1 и CIN1/2, а также в HAL1 % и HAL 0,2% по сравнению с группой плацебо. Полный ответ на CIN2: 3 месяца: ЭГ – 95% (18 из 19), плацебо – 57% (12 из 21), p=0,009. 6 месяцев: ЭГ – 95% (18 из 19), плацебо – 62% (13 из 21), p=0,021. Полный ответ на высокий риск ВПЧ: 3 месяца: ЭГ – 83% (5/6), плацебо – 0% (0/6) 6 месяцев: ЭГ – 83% (5/6), плацебо – 33% (2/6) Дозозависимый ответ при эрадикации CIN2+ВПЧ: 6 месяцев: HAL 5% – 84% (16 из 19), HAL 1% – 48%. (14 из 29), HAL 0,2% – 42% (8 из 19), Плацебо – 38% (8 из 21)
4	Fu et al., 2016 Проспективное исследование [23]	ЭГ – местная ФДТ с 5-АЛК (Shanghai Fudan-Zhangjiang Bio-Pharmaceutical Co., Ltd.) с диодным лазером 635 нм (LD600-C; Wuhan Yage Photo-Electronic Co. Ltd, Ухань, Китай), световое облучение 100 Дж/см ² ; КГ – без лечения	• 3-месячный период наблюдения за ремиссией ВР-ВПЧ: Полный ответ: 64,10% в ЭК против 24,32% в КГ (x ² =12,152, p<0,01) • Наблюдение в течение 9 месяцев на предмет ремиссии ВР-ВПЧ: Полный ответ = 76,92% при ТГ против 32,40% при КГ (x ² =15,202, p<0,01) • Наблюдение через 9 месяцев по конверсии CIN1: 83,33% в ЭГ против 0% в КГ (x ² =7,639, p<0,001).

5	Liu et al., 2016 Клиническое исследование [24]	ЭГ – местная ФДТ с 5-АЛК; He-Ne лазер красного света 632,8 нм, 100 Дж/см ² ; КГ – высокочастотная электроионная обработка	<ul style="list-style-type: none"> • 6-месячный период наблюдения на ответ при ВР-ВПЧ: 81,81% в ЭГ и 52,73% в КГ ($\chi^2=4,9381$, $p<0,05$); • 9-месячный период наблюдения на ответ при ВР-ВПЧ: 10,91% в ЭГ и 7,27% в КГ ($\chi^2=2,1164$, $p<0,05$); • Общий ответ на ДНК ВР-ВПЧ: 92,73% в ЭГ и 60,0% в КГ ($\chi^2=4,2615$, $p<0,05$)
6	Park et al., 2016 Ретроспективное исследование [25]	ЭГ: Фотогем и диодный лазер с длиной волны 632 нм и фотопринтфин и диодный лазер с длиной волны 630 нм 240 Дж/см ²	<ul style="list-style-type: none"> • Полный ответ на CIN = 95% • Прогрессирование заболевания: 4,5% • Рецидивы: 4,5% (18 месяцев)
7	Inada et al., 2019 Клиническое исследование [26]	ЭГ: MAL крема и около 150 светодиодов системы, излучающих при длине волны 630 нм, светоотдача 80-180 Дж/см ² ; КГ: освещение только шейки матки (n=8) или нанесение только крема MAL (n=6)	<p>Полный ответ на CIN1: 75% (42 из 56) в течение 1 (12,5%) и 2 (62,5%) лет наблюдения; CIN1 сохранялся у 5,4%, прогрессирование CIN2 – у 8,9%, рецидив CIN1 – у 8,9% в течение 2 лет после ФДТ.</p> <p>У пациентов с CIN2/3 полный ответ = 90% после 1 (30%) и 2 (60%) лет наблюдения. КГ: воздержание – 28,57% и персистенция поражения – 14,3%; полный ответ – 57,14% в течение 1 и 2 лет наблюдения.</p>
8	Murakami et al., 2020 Клиническое исследование [16]	Талапорфин натрия (NPe6) внутривенно в дозе 40 мг/м ² с ФДТ 100 Дж/см ²	Через три и шесть месяцев: ФДТ был использован для лечения в общей сложности 9 пациентов (2 пациента с CIN2 и 7 пациентов с CIN3). Лечение было подтверждено в восьми случаях: 89%
9	Mizuno et al., 2020 Клиническое исследование [27]	5-АЛК, свет с длиной волны 633 нм, 1000-150 Дж/см ²	<p>Положительные результаты: 96,1%</p> <p>Полный ответ на CIN: 70,6%</p> <p>Полный ответ на ВПЧ: 79,4%</p> <p>Рецидив: 3,7% (1/51)</p>
10	Li et al., 2020 Проспективное исследование [28]	ЭГ: 5-АЛК и тип LED- IB, длина волны 633 нм и 80 Дж/см ²	<p>Полный ответ при ВР-ВПЧ:</p> <p>3 месяца: 75,32% (58 из 77),</p> <p>6 месяцев: 80,52% (62 из 77),</p> <p>12 месяцев: 81,82% (63 из 77).</p> <p>Полный ответ при CIN1 при 6-месячном наблюдении: 88,31%, при 12-месячном наблюдении: 94,81%</p>
11	Zhang et al., 2022 Ретроспективное исследование [29]	5-АЛК термочувствительный гель и облучение светом при 635 нм и 100 Дж/см ²	<p>Через 6 месяцев после АЛК-ФДТ:</p> <p>Частота остаточных поражений – 9,1% (3 из 33), $p=0,004$</p> <p>Частота полного ответа ВПЧ – 66,7%, $p=0,01$</p> <p>Частота рецидивов – 3,3% при наблюдении через 2 года, $p=0,021$</p>
12	Chen et al., 2022 Ретроспективное исследование [30]	5-АЛК и LD600-C с длиной волны красного света 635 нм при 80 МВт/см ²	<p>После 6 месяцев наблюдения:</p> <p>ЭГ: полный ответ на ВПЧ: 79,0%, LSIL – 80,6%, КГ: CR ВПЧ – 62,3%, LSIL: 64,2% ($p<0,05$)</p>
13	Yao et al., 2022 Ретроспективное исследование [17]	Хлорин Е6 с STBF-PDT	Полный ответ составил 72,22% (13 из 18), а частота ремиссии ВПЧ и полного удаления составила 88,89% (16/18) и 83,33% (15 из 18), соответственно на контрольном осмотре через 1 месяц. Полный ответ: 88,89%, а частота ремиссии ВПЧ достигла 94,44% через 6 месяцев.

Многочисленные клинические испытания, пилотные исследования, ретроспективный анализ и проспективные исследования изучали применение ФДТ для лечения CIN, LSIL и HSIL и продемонстрировали *многообещающие результаты при использовании различных ФС молекул*:

1. 5-аминолевулиновая кислота (АЛК): АЛК является ФС, используемым в ФДТ при раке шейки матки. В клинических испытаниях выявили положительный результат по безопасности и эффективности АЛК-ФДТ у пациентов с CIN [12].

2. Фталоцианинхлорид алюминия: ФС второго поколения, используется в ФДТ для лечения различных

видов рака, включая рак шейки матки, и имеет более высокую фотодинамическую активность в красной области спектра, возможность лечить более глубоко расположенные опухоли [13].

3. Фотофрин: ФС, одобренный для использования в ФДТ при многих видах рака, включая рак шейки матки [14]. Аналогом является ФС Фотогем (производство РФ).

4. Гексааминолевулинат: позволяет как эффективно выявлять опухолевые зоны за счет контраста красной флуоресценции протопорфирина IX с возбуждающим светом коротковолнового диапазона, так и непосредственно использовать его фотодинамическую активность для уничтожения поверхностных или полостных опухолей [15].

5. Талапорфин натрия: Талапорфин натрия является ФС, одобренным для использования в фотодинамической терапии различных видов рака, включая рак шейки матки. [16].

6. Хлорин Е6: демонстрирует высокую скорость поглощения в ближней инфракрасной области, что обеспечивает более глубокое проникновение в ткани по сравнению с другими ФС. Хлорин Е6 также показал более высокую селективность в отношении раковых клеток по сравнению со здоровыми клетками, что делает его многообещающим кандидатом для ФДТ [17].

7. Производные порфирина: Производные порфирина, такие как протопорфирин IX и производные гематопорфирина, являются естественными ФС, используемыми в ФДТ при раке шейки матки. Эти соединения естественным образом встречаются в организме и демонстрируют более высокую скорость накопления в раковых клетках, чем в здоровых клетках. При воздействии света определенной длины волны эти ФС генерируют активные формы кислорода, способные разрушать раковые клетки [18].

8. Техафирины: представляют собой синтетические молекулы, которые исследуются на предмет их потенциального использования в ФДТ при различных видах рака, включая рак шейки матки, и эффективно вызывает гибель раковых клеток [19].

Также ниже представлены *доклинические исследования потенциального использования других типов молекул в ФДТ при РШМ:*

1. Куркумин – природное полифенольное соединение с низкой токсичностью с противовоспалительными, антиоксидантными свойствами, которое продемонстрировало противораковый эффект [31-32].

2. Гиперицин – соединение, присутствующее в зверобое. Он обладает фотосенсибилизирующими свойствами и используется в ФДТ при РШМ [33]. При активации светом гиперицин генерирует активные формы кислорода, способные повреждать раковые клетки. Исследования *in vitro* и на животных показали эффективность гиперицина в уничтожении раковых клеток [34], но необходимы дальнейшие исследования для оценки его эффективности у людей.

3. Индоцианиновый зеленый (ICG) – водорастворимый краситель ближнего инфракрасного диапазона. Доклинические исследования показали потенциальное использование ICG для ФДТ при РШМ [35-36]. Одобрен FDA для клинического использования.

4. Метиленовый синий – синий краситель, который используется в медицине уже несколько лет. Он продемонстрировал эффективность при ФДТ при РШМ [37]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ФДТ, опосредованная метиленовым синим, успешно вызывает гибель клеток РШМ, генерируя активные формы кислорода (*in vitro* на животных) [33, 37]. Необходимы дальнейшие исследования для оценки его эффективности у людей.

5. Бенгальская роза – красный краситель с фотосенсибилизирующими свойствами – уже много лет используется в медицине, а также в ФДТ при РШМ. Под действием света бенгальская роза вырабатывает активные формы кислорода, которые могут повреждать раковые клетки. Исследования *in vitro* и на животных показали эффективность бенгальской розы в уничтожении раковых клеток [34], но необходимы дальней-

шие исследования, чтобы определить ее эффективность у людей.

6. Фталоцианин цинка демонстрирует высокое поглощение в области красного света, что делает его эффективным для ФДТ. При воздействии света определенной длины волны ФС генерирует активные формы кислорода, способные разрушать раковые клетки [19, 38].

7. Другие производные хлорофилла, кроме хлорина е6: исследования показали, что ФДТ на основе хлорофилла может вызывать апоптоз раковых клеток [39-40].

8. Метиловый фиолетовый (метилфиолет) – катионный краситель, проявляющий фотодинамическую активность. В доклинических исследованиях изучалось его использование для лечения рака [41].

9. Бактериохлорины были исследованы на предмет их потенциального использования в ФДТ при различных видах рака [42]. Однако в настоящее время нет исследований, свидетельствующих об эффективности ФДТ на основе бактериохлорина для лечения РШМ.

10. Фуллерены – это молекулы углерода: доклинические исследования показали, что ФДТ на основе фуллеренов может эффективно вызывать гибель раковых клеток [43-44].

11. Молекулы ксантена, такие как эозин и эритрозин, представляют собой класс флуоресцентных молекул, используемых в качестве ФС при ФДТ при различных видах рака [45].

Обсуждение: Исследования показали, что сверхэкспрессированные рецепторы на поверхности раковых клеток могут служить потенциальными местами связывания ФС. Следовательно, ФС, которые проявляют более сильную тенденцию прикрепляться к этим сверхэкспрессированным рецепторам, облегчают свою собственную доставку к раковым клеткам [46]. Таким образом, ФС, демонстрирующие более высокое сродство к этим рецепторам, можно считать перспективными кандидатами для ФДТ. К тому же, с помощью анализа *in-silico* ученые обнаружили, что фуллерен проявлял самое высокое сродство к сверхэкспрессированным рецепторам в клетках РШМ. Следовательно, фуллерен обладает значительным потенциалом в качестве ФС для ФДТ при лечении РШМ. Однако для подтверждения этого вывода необходимы дальнейшие исследования *in vitro* и *in vivo*. Хлорин Е6 имеет высокие показатели поглощения в красном спектральном диапазоне, а также целенаправленное хранение или накопление в соответствующей опухолевой ткани благодаря его особым молекулярным свойствам [47]. А производные порфирина естественным образом встречаются в организме и демонстрируют более высокую скорость накопления в раковых клетках, чем в здоровых клетках и разрушают их [48].

Обзор литературы в нашем исследовании включает РКИ, проспективные и ретроспективные исследования эффективности ФДТ при лечении РШМ. Главным образом, в исследованиях использовались 7 типов ФС, таких как топический 5-АЛК термогель (46,1%), вагинальные суппозитории НАЛ (7,7%), гидрохлорид НАЛ (7,7%), МАЛ крем (15,4%) и внутривенное фотогем (15,4%), Хлорин Е6 (7,7%) и Талапорфин натрия (7,7%). Согласно результатам, 5-АЛК является наиболее широко используемым ФС, который использовал длины волн 633 или 635 нм при 80, 100 или 150 Дж/см² и давал результаты

элиминации ВПЧ от 66,7% до 92,73% в экспериментальных группах по сравнению с 32,40-62,3% в контрольных группах. НАЛ является усовершенствованным эфиром АЛК и более мощным липидорастворимым производным. В ранних исследованиях использование топических ФС показывало частоту полного ответа (CR) от 33% до 71%, что было значительно ниже [51]. Несмотря на то, что топические ФС, такие как 5-АЛК, более удобны и дешевы по сравнению с внутривенными, терапевтический эффект не всегда однозначен. Согласно результатам других авторов, предприняты попытки провести ФДТ с использованием топического гексилового эфира 5-АЛК, продвинутого ФС 5-АЛК, с по-прежнему низкими результатами частоты полного ответа в 63% [10, 51]. Внутривенно вводимый фотогем показал положительный результат более 95%.

В настоящее время ФДТ используется для лечения пациентов, которые хотят сохранить свою фертильность, и тех, кто предпочел бы избежать оперативный метод лечения. В предыдущих исследованиях использовались фотофрин и 5-АЛК при лечении/профилактике рака шейки матки. Хотя использование системного фотофрина было эффективным, фотофрин вызывал фоточувствительность кожи. И наоборот, 5-АЛК использовался местно для лечения поражений шейки матки, которые могут привести к раку, а также для искоренения инфекции вируса папилломы человека (ВПЧ) [49]. Фталоцианины являются распространенными ФС, используемыми в ФДТ из-за их высокой эффективности поглощения опухоли, высокой выработки реактивных формы кислорода и сильного поглощения в диапазоне длины волн от 650 до 850 нм. Второе поколение фталоцианин цинка (II) имеет поглощение Q-диагнот на более длинных длинах волн (670-770 нм), что позволяет максимально проникнуть свету в ткани [50].

Также ученые стремятся повысить эффективность противоопухолевого лечения РШМ, комбинируя ФДТ с химиотерапией [51]. Более того, исследователи изучили стратегии повышения доставки и эффективности ФС при ФДТ, и одной из таких стратегий является использование наночастиц [46]. Наночастицы дают возможность комбинировать несколько терапевтических агентов и других функций в рамках одной системы, что помогает решить различные аспекты, связанные с лечением рака. К примеру, липосомная технология, сочетающая хлорин еб в качестве ФС, ICG в качестве агента РТТ и гипоксию, активированную пролекарством тирапазамина, в качестве цитотоксического агента, привела к 97% гибели клеток после ФДТ при 808/660 нм.

Ниже представлены *проблемы и решения, связанные с использованием молекул для ФДТ при РШМ.*

Ограниченная растворимость молекул в воде представляет серьезную проблему при их использовании для лечения рака, поскольку может снизить их эффективность и повысить токсичность. Однако нанотехнология предлагает потенциальное решение, повышая растворимость, стабильность и адресную доставку молекул к раковым клеткам [34]. Системы доставки на основе наночастиц были разработаны для различных ФС, включая порфирины, хлорофиллы и фикобилины. Эти наночастицы могут быть разработаны для целенаправленного воздействия на раковые клетки, улучшения растворимости и стабильности ФС, улучшения

его распределения и фармакокинетики. Более того, некоторые наночастицы обладают внутренними противоопухолевыми свойствами и могут усиливать терапевтические эффекты ФДТ. В целом, сочетание ФС и нанотехнологий открывает большие перспективы для разработки эффективных и целенаправленных ФДТ для лечения РШМ и других видов рака.

В дополнение к ограниченной растворимости существует несколько других проблем, связанных с использованием молекул для ФДТ при РШМ. Эти проблемы включают в себя:

– Нацеливание на опухоль: достижение специфического нацеливания красителя на опухолевые клетки при минимизации поглощения здоровыми тканями является проблемой, которую необходимо решить, чтобы избежать потенциальной токсичности.

– Глубина проникновения: глубина, на которую может проникнуть активирующий свет, ограничена, что затрудняет лечение опухолей, расположенных глубоко внутри тела.

– Фотообесцвечивание: молекулы могут подвергаться фотообесцвечиванию, что приводит к потере их способности генерировать активные формы кислорода при воздействии света. Это может ограничить их эффективность при ФДТ.

– Стабильность: некоторые молекулы могут проявлять нестабильность в биологической среде, что влияет на их эффективность и безопасность.

– Разрешение регулирующих органов: получение одобрения регулирующих органов для клинического использования может быть трудоемким и дорогостоящим процессом, что может препятствовать доступности молекул для ФДТ при РШМ.

Для решения этих проблем можно рассмотреть следующие возможные решения:

– Растворимость: инкапсуляция красителя в липидные или полимерные наноносители может улучшить растворимость и стабильность.

– Проникновение в ткани: изучение альтернативных методов доставки, таких как внутриопухолевая инъекция или местное применение, может усилить проникновение в ткани.

– Специфичность: повышение специфичности за счет конъюгации лиганда или использования активируемых молекул, которые избирательно активируются в раковых клетках.

– Фотообесцвечивание: оптимизация концентрации красителя, дозы света и использование фотостабильных молекул могут уменьшить фотообесцвечивание.

– Токсичность: снижение токсичности за счет использования более низких доз красителя и света, а также оптимизации методов доставки лекарств для сведения к минимуму побочных эффектов.

– Утверждение регулирующих органов: соблюдение установленных нормативных указаний по разработке лекарств и клинических испытаний.

– Нацеливание на опухоль: использование систем адресной доставки, таких как наночастицы, экзосомы, полученные из стволовых клеток, или липосомы, может улучшить нацеливание на опухоль. Эти системы могут быть конъюгированы со специфическими лигандами или антителами, которые распознают опухолевые клетки и связываются с ними, увеличивая накопле-

ние ФС в опухоли и сводя к минимуму его поглощение здоровыми тканями. Другой подход предполагает использование источников света с определенной длиной волны, которые избирательно активируют ФС в опухолях, сводя к минимуму активацию в окружающих здоровых тканях [52].

Заключение: Фотохимиотерапия, наночастицы и фотосенсибилизирующие агенты широко используются в ФДТ при РШМ. Примечательно, что фуллерен перспективен в качестве красителя для ФДТ из-за его высокой аффинности связывания с избыточно экспрессируемыми рецепторами в клетках РШМ. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить потенциал фуллерена и разработать эффективные методы лечения РШМ с ФДТ. Использование ФДТ, сочетающей флуоресцентный краситель со специализированной системой визуализации, представляет собой значительный прогресс в диагностике и лечении поражений шейки матки, связанных с ВПЧ. Этот минимально инвазивный подход предлагает целенаправленную терапию аномальных клеток, сводя к минимуму вред для здоровых тканей. Кроме того, исследования показали, что АЛК-ФДТ представляет собой безопасную и эффективную альтернативу для лечения CIN и HSIL, связанных с ВПЧ. Продолжение исследований и разработок в этой области, вероятно, будет способствовать дальнейшему прогрессу в диагностике и лечении поражений шейки матки, связанных с ВПЧ, что приведет к улучшению результатов лечения пациентов и снижению глобального бремени РШМ.

Список использованных источников:

- Arbyn M., Weiderpass E., Bruni L., de Sanjose S., Saraiya M., Ferlay J., Bray F. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis // *Lancet Glob. Health.* – 2020. – Vol. 8. – P. 191-203. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30482-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30482-6)
- Okunade K.S. Human papillomavirus and cervical cancer // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2020. – Vol. 40. – P. 602-608. <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1634030>
- Gilyadova A., Ishchenko A., Shiryayev A., Alekseeva P., Efendiev K., Karpova R., Loshchenov M., Loschenov V., Reshetov I. Phototheranostics of Cervical Neoplasms with Chlorin e6 Photosensitizer // *Cancers (Basel).* – 2022. – Vol. 14. – P. 211. <https://doi.org/10.3390/cancers14010211>
- Matsui T., Tamoto R., Iwasa A., Mimura M., Taniguchi S., Hasegawa T., Sudo T., Mizuno H., Kikuta J., Onoyama I. Nonlinear optics with near-infrared excitation enable real-time quantitative diagnosis of human cervical cancers novel cancer diagnosis with nonlinear optical imaging // *Cancer Res.* – 2020. – Vol. 80. – P. 3745-3754. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-0348>
- Feng Y., Tamadon A., Hsueh A.J.W. Imaging the ovary // *Reprod. Biomed. Online.* – 2018. – Vol. 36. – P. 584-593. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.02.006>
- Yurttaş A.G., Sevim A.M., Çınar K., Atmaca G.Y., Erdoğan A., Gül A. The effects of zinc (II) phthalocyanine photosensitizers on biological activities of epitheloid cervix carcinoma cells and precise determination of absorbed fluence at a specific wavelength // *Dyes Pigments.* – 2022. – Vol. 198. – Art. no. e110012. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2021.110012>
- Zhang S., Li Z., Xu Z., Tang Y., Duan C., Dai H., Dai X., Wei X., Liu Y., Xu C., Han B. Reactive oxygen species-based nanotherapeutics for head and neck squamous cell carcinoma // *Mater. Des.* – 2022. – Vol. 223. – Art. no. e111194. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2022.111194>
- Cang W., Gu L.Y., Hong Z.B., Wu A.Y., Di W., Qiu L.H. Effectiveness of photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid on HPV clearance in women without cervical lesions // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2021. – Vol. 34. – Art. no. e102293. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2021.102293>
- Yu C., Li L., Wang S., Xu Y., Wang L., Huang Y., Hieawy A., Liu H., Ma J. Advances in nanomaterials for the diagnosis and treatment of head and neck cancers: A review // *Bioact. Mater.* – 2023. – Vol. 25. – P. 430-444. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2022.08.010>
- Wu A., Li Q., Ling J., Gu L., Hong Z., Di W., Qiu L. Effectiveness of photodynamic therapy in women of reproductive age with cervical high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL/CIN2) // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2021. – Vol. 36. – Art. no. e102517. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2021.102517>
- Lan M., Zhao S., Liu W., Lee C.S., Zhang W., Wang P. Photosensitizers for Photodynamic Therapy // *Adv. Healthc. Mater.* – 2019. – Vol. 8. – Art. no. e1900132. <https://doi.org/10.1002/adhm.201900132>
- Zhang Y., Su Y., Tang Y., Qin L., Shen Y., Wang B., Zhou M., Zhou Y., Cao L., Zhang T., Zhang M. Comparative study of topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy (5-ALA-PDT) and surgery for the treatment of high-grade vaginal intraepithelial neoplasia // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2022. – Vol. 39. – P. 102958. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2022.102958>
- Guo W., Sun C., Jiang G., Xin Y. Recent Developments of Nanoparticles in the Treatment of Photodynamic Therapy for Cervical Cancer // *Anticancer Agents Med. Chem.* – 2019. – Vol. 19. – P. 1809-1819. <https://doi.org/10.2174/1871520619666190411121953>
- Schaffer P., Batash R., Ertl-Wagner B., Hofstetter A., Asna N., Schaffer M. Treatment of cervix carcinoma FIGO IIIb with Photofrin II as a radiosensitizer: a case report // *Photochem. Photobiol. Sci.* – 2019. – Vol. 18. – P. 1275-1279. <https://doi.org/10.1039/c8pp00576a>
- Vendette A.C.F., Piva H.L., Muehlmann L.A., de Souza D.A., Tedesco A.C., Azevedo R.B. Clinical treatment of intra-epithelia cervical neoplasia with photodynamic therapy // *Int. J. Hypertherm.* – 2020. – Vol. 37. – P. 50-58. <https://doi.org/10.1080/02656736.2020.1804077>
- Murakami H., Matsuya M., Adachi M., Itoh T., Shibata T., Nakayama T., Okazaki S., Itoh H., Kanayama N. Photodynamic Therapy Using Talaporfin Sodium for Cervical Intraepithelial Neoplasia // *J. Japan Soc. Laser Surg. Med.* – 2020. – Vol. 40. – P. 381-385. https://doi.org/10.2530/jslsm.jslsm-40_0063
- Yao H., Yan J., Zhou Z., Shen S., Wu Y., Liu P., Zhang H., Wang X. A chlorin e6 derivative-mediated photodynamic therapy for patients with cervical and vaginal low-grade squamous intraepithelial lesions: a retrospective analysis // *Transl. Biophoton.* – 2022. – Vol. 55. – Art. no. e202200006. <https://doi.org/10.1002/tbio.202200006>
- Gierlich P., Mata A.I., Donohoe C., Brito R.M.M., Senge M.O., Gomes-da-Silva L.C. Ligand-Targeted Delivery of Photosensitizers for Cancer Treatment // *Molecules.* – 2020. – Vol. 25. – P. 5317. <https://doi.org/10.3390/molecules25225317>
- Cheng M.H.Y., Overchuk M., Rajora M.A., Lou J.W.H., Chen Y., Pomper M.G., Chen J., Zheng G. Targeted Theranostic ¹¹¹In/Lu-Nanotexaphyrin for SPECT Imaging and Photodynamic Therapy // *Mol. Pharm.* – 2022. – Vol. 19. – P. 1803-1813. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.1c00819>
- Choi M.C., Jung S.G., Park H., Lee S.Y., Lee C., Hwang Y.Y., Kim S.J. Photodynamic Therapy for the Management of Cervical Intraepithelial Neoplasia II and III in Young Patients and Obstetric Outcomes // *Lasers Surg. Med.* – 2013. – Vol. 45. – P. 564-572. <https://doi.org/10.1002/lsm.22187>
- Hillemanns P., Petry K.-U., Soergel P., Collinet P., Ardaens K., Gallwas J., Luyten A., Dannecker C. Efficacy and safety of hexaminolevulinic acid photodynamic therapy in patients with low-grade cervical intraepithelial neoplasia // *Lasers Surg. Med.* – 2014. – Vol. 46. – P. 456-461. <https://doi.org/10.1002/lsm.22255>
- Hillemanns P., Garcia F., Petry K.U., Dvorak V., Sadovsky O., Iversen O.-E., Einstein M.H. A randomized study of hexaminolevulinic acid photodynamic therapy in patients with cervical intraepithelial neoplasia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 212. – P. 465.e1-465.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.10.1107>
- Fu Y., Bao Y., Hui Y., Gao X., Yang M., Chang J. Topical photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for cervical high-risk HPV infection // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2016. – Vol. 13. – P. 29-33. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2015.12.004>
- Liu Z., Zheng H., Chen X., Qi N. Comparison of the efficacy of ALA and high-frequency electric ion operating on cervical intraepithelial neoplasia grade I // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2016. – Vol. 9. – P. 16782-16786. <https://e-century.us/files/ijcem/9/8/ijcem0019885.pdf>
- Park Y.-K., Park C.-H. Clinical efficacy of photodynamic therapy // *Obstet. Gynecol. Sci.* – 2016. – Vol. 59. – P. 479. <https://doi.org/10.5468/ogs.2016.59.6.479>
- Inada N.M., Buzzá H.H., Leite M.F.M., Kurachi C., Trujillo J.R., de Castro C.A., Carbinatto F.M., Lombardi W., Bagnato V.S. Long Term Effectiveness of Photodynamic Therapy for CIN Treatment // *Pharmaceuticals.* – 2019. – Vol. 12. – P. 107. <https://doi.org/10.3390/ph12030107>
- Mizuno M., Mitsui H., Kajiyama H., Teshigawara T., Inoue K., Takahashi K., Ishii T., Ishizuka M., Nakajima M., Kikkawa F. Efficacy of 5-aminolevulinic acid and LED photodynamic therapy in cervical

- intraepithelial neoplasia: A clinical trial // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2020. – Vol. 32. – P. 102004. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.102004>
28. Li D., Zhang F., Shi L., Lin L., Cai Q., Xu Y. 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. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.101974>
29. Zhang Y., Su Y., Tang Y., Qin L., Shen Y., Wang B., Zhou Y., Zhang M., Zhang T. Management of patients with positive margin after conization for high-grade cervical intraepithelial lesions // *Lasers Surg. Med.* – 2022. – Vol. 54. – P. 1099-1106. <https://doi.org/10.1002/lsm.23585>
30. Chen Y., Xu Y., Zhang Z., Xiong Z., Wu D. 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy effectively ameliorates HPV-infected cervical intraepithelial neoplasia // *Am. J. Transl. Res.* – 2022. – Vol. 14. – P. 2443-2451.
31. de Matos R.P. A., Calmon M.F., Amantino C.F., Villa L.L., Primo F.L., Tedesco A.C., Rahal P. Effect of Curcumin-Nanoemulsion Associated with Photodynamic Therapy in Cervical Carcinoma Cell Lines // *Biomed. Res. Int.* – 2018. – Art. no. e4057959. <https://doi.org/10.1155/2018/4057959>
32. He G., Mu T., Yuan Y., Yang W., Zhang Y., Chen Q., Bian M., Pan Y., Xiang Q., Chen Z., Sun A. Effects of Notch Signaling Pathway in Cervical Cancer by Curcumin Mediated Photodynamic Therapy and Its Possible Mechanisms in Vitro and in Vivo // *J. Cancer.* – 2019. – Vol. 10. – P. 4114-4122. <https://doi.org/10.7150/jca.30690>
33. Abrahamse H., Hamblin M.R. New photosensitizers for photodynamic therapy // *Biochem J.* – 2016. – Vol. 473(4). – P. 347-364. <https://doi.org/10.1042/BJ20150942>
34. Chan B.C.L., Dharmaratne P., Wang B., Lau K.M., Lee C.C., Cheung D.W.S., Chan J.Y.W., Yue G.G.L., Lau C.B.S., Wong C.K., Fung K.P., Ip M. Hypericin and Pheophorbide a Mediated Photodynamic Therapy Fighting MRSA Wound Infections: A Translational Study from In Vitro to In Vivo // *Pharmaceutics.* – 2021. – Vol. 13. – P. 1399. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13091399>
35. Fan H.M., Chen S., Du Z., Yan T., Alimu G., Zhu L.J., Ma R., Alifu N., Zhang X.L. New indocyanine green therapeutic fluorescence nanoprobe assisted high-efficient photothermal therapy for cervical cancer // *Dyes Pigments.* – 2022. – Vol. 200. – Art. no. e110174. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2022.110174>
36. Ghorbani F., Attaran-Kakhki N., Sazgarnia A. The synergistic effect of photodynamic therapy and photothermal therapy in the presence of gold-gold sulfide nanoshells conjugated Indocyanine green on HeLa cells // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2017. – Vol. 17. – P. 48-55. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2016.10.002>
37. Yu J., Hsu C.H., Huang C.C., Chang P.Y. Development of therapeutic Au-methylene blue nanoparticles for targeted photodynamic therapy of cervical cancer cells // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* – 2015. – Vol. 7. – P. 432-441. <https://doi.org/10.1021/am5064298>
38. Chaturvedi P. K., Kim Y.-W., Kim S.S., Ahn W.S. Phototoxic effects of pyropheophorbide-a from chlorophyll-a on cervical cancer cells // *J. Porphyr. Phthalocyanines.* – 2014. – Vol. 18. – P. 182-187. <http://dx.doi.org/10.1142/S1088424613501034>
39. Chaturvedi P.K., Kim Y.W., Kim S.S., Ahn W.S. Phototoxic effects of pyropheophorbide-a from chlorophyll-a on cervical cancer cells // *J. Porphyr. Phthalocyanines.* – 2014. – Vol. 18. – P. 182-187. <https://doi.org/10.1142/S1088424613501034>
40. Alam M.B., Minocha T., Yadav S.K., Parmar A.S. Therapeutic Potential of Chlorophyll Functionalized Carbon Quantum Dots against Cervical Cancer // *Chemistry select.* – 2022. – Vol. 7. – Art. no. e202204562. <https://doi.org/10.1002/slct.202204562>
41. Kiriyanthan R.M., Sharmili S.A., Balaji R., Jayashree S., Mahboob S., Al-Ghanim K.A., Al-Misned F., Ahmed Z., Govindarajan M., Vaseeharan B. Photocatalytic, antiproliferative and antimicrobial properties of copper nanoparticles synthesized using Manilkara zapota leaf extract: A photodynamic approach // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2020. – Vol. 32. – Art. no. e102058. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.102058>
42. Prataveira S., Uliana M.P., Dos Santos Lopes N.S., Donatoni M.C., Linares D.R., de Freitas Anibal F., de Oliveira K.T., Kurachi C., de Souza C.W.O. Photodynamic therapy with a new bacteriochlorin derivative: Characterization and in vitro studies // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2021. – Vol. 34. – Art. no. e102251. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2021.102251>
43. Huang Y.Y., Sharma S.K., Yin R., Agrawal T., Chiang L.Y., Hamblin M.R. Functionalized fullerenes in photodynamic therapy // *J. Biomed. Nanotechnol.* – 2014. – Vol. 10. – P. 1918-1936. <https://doi.org/10.1166/jbn.2014.1963>
44. Hamblin M.R. Fullerenes as photosensitizers in photodynamic therapy: pros and cons // *Photochem. Photobiol. Sci.* – 2018. – Vol. 17(11). – P. 1515-1533. <https://doi.org/10.1039/c8pp00195b>
45. Navasconi T.R., Dos Reis V.N., Freitas C.F., Pereira P.C.S., Caetano W., Hioka N., Lonardon M.V.C., Aristides S.M.A., Silveira T.G.V. Photodynamic Therapy With Bengal Rose and Derivatives Against Leishmania amazonensis // *J. Lasers Med. Sci.* – 2017. – Vol. 8(1). – P. 46-50. <https://doi.org/10.15171/jlms.2017.09>
46. Baghban N., Khoradmeh A., Nabipour I., Tamadon A., Ullah M. The potential of marine-based gold nanomaterials in cancer therapy: a mini-review // *Gold Bulletin.* – 2022. – Vol. 55. – P. 53-63. <https://doi.org/10.1007/s13404-021-00304-6>
47. Baghban N., Khoradmeh A., Afshar A., Jafari N., Zendejboudi T., Rasekh P., Abolfathi L.G., Barmak A., Mohebbi G., Baspakova A., Kaliyev A.A.? Mussin N.M., Azari H., Assadi M., Nabipour I. MRI Tracking of Marine Proliferating Cells In Vivo Using Anti-Oct4 Antibody-Conjugated Iron Nanoparticles for Precision in Regenerative Medicine // *Biosensors (Basel).* – 2023. – Vol. 13. – P. 268. <https://doi.org/10.3390/bios13020268>
48. Afshar A., Zare M., Farrar Z., Hashemi A., Baghban N., Khoradmeh A., Habibi H., Nabipour I., Shirazi R., Behzadi M.A. Exosomes of mesenchymal stem cells as nano-cargos for anti-SARS-CoV-2 asRNAs // *Modern Med. Lab. J.* – 2021. – Vol. 4. – P. 11-18. <https://modernmedlab.com/article-1-94-en.html>
49. Salehpour A., Balmagambetova S., Mussin N., Kaliyev A., Rahmanif F. Mesenchymal stromal/stem cell-derived exosomes and genitourinary cancers: A mini-review // *Front. Cell. Dev. Biol.* – 2022. – Vol. 10. – Art. no. e1115786. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.1115786>
50. Nowzari F., Wang H., Khoradmeh A., Baghban M., Baghban N., Arandian A., Muhaddesi M., Nabipour I., Zibaii M.I., Najarasl M., Taheri P., Latifi H., Tamadon A. Three-Dimensional Imaging in Stem Cell-Based Researches // *Front. Vet. Sci.* – 2021. – Vol. 8. – Art. no. e657525. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.657525>
51. Unanyan A., Pivazyan L., Davydova J., Murvatova K., Khrapkova A., Movsisyan R., Ishchenko A., Ishchenko A. Efficacy of photodynamic therapy in women with HSIL, LSIL and early stage squamous cervical cancer: a systematic review and meta-analysis // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2021. – Vol. 36. – P. 102530. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2021.102530>
52. Hodgkinson N., Kruger C.A., Mokwena M., Abrahamse H. Cervical cancer cells (HeLa) response to photodynamic therapy using a zinc phthalocyanine photosensitizer // *J. Photochem. Photobiol. B.* – 2017. – Vol. 177. – P. 32-38. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2017.10.004>

АНДАТПА

ЖАТЫР МОЙНЫ ОБЫРЫНЫҢ ФОТОДИНАМИКАЛЫҚ ТЕРАПИЯСЫ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Н.А. Шаназаров¹, Г.Ж. Бариева¹, Н.М. Мусин², Р.К. Албаев¹, А.А. Калиев², Е.М. Изтлеуов², С.Б. Смаилова¹

¹«Қазақстан Республикасы Президентінің Іс басқармасы Медициналық орталығының ауруханасы» РМҚ ШЖҚ, Астана, Қазақстан Республикасы;

²«Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КеАҚ, Ақтөбе, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Жатыр мойны обыры бүкіл әлем бойынша денсаулық сақтаудың негізгі проблемасы болып табылады, мұнда адам папилломавирусның инфекциясы қауіп факторы ретінде маңызды рөл атқарады. Фотодинамикалық терапия - бұл қалыпты емес жасушаларды іріктеп жою үшін фотосенсибилизаторлар мен жарықты пайдаланатын АПВ-мен байланысты жатыр мойны зақымдануының минималды инвазивті емі.

Зерттеудің мақсаты – жатыр мойны обырына байланысты сырқаттанушылық пен өлімді азайту үшін ФДТ-да қолданылатын молекулалардың әртүрлі түрлеріне жан-жақты шолу жасау.

Әдістері: АПВ инфекциясымен байланысты жатыр мойны обырын емдеудегі ФДТ тиімділігі мен қауіпсіздігін зерттеуге арналған барлық тиісті мақалаларға жан-жақты іздеу жүргізілді. Шолу үшін PICO көрсеткіштері анықталып, PubMed дерекқорында

әдебиеттерге іздеу жүргізілді. PubMed онлайн дерекқорында кілтті сөздер тіркестерін пайдалана отырып 2013 және 2023 жылдар аралығында жатыр мойны обыры жасушаларын емдеу үшін ФДТ қолданылуына зерттеу жүргізілген 71 жұмыс анықтады.

Бұл мақалада төмен дәрежелі скамозды интраэпителиальды неоплазияны және жоғары дәрежелі скамозды интраэпителиальды зақымдануларды емдеудегі ФДТ тиімділігін зерттейтін ағымдағы клиникалық зерттеулер, сондай-ақ жатыр мойны обырында ФДТ арналған әртүрлі молекулаларды қолданатын клиникаға дейінгі тәсілдер қарастырылады.

Нәтижелері: ФДТ үшін потенциалды молекулалар сипатталып, олардың артықшылықтары мен кемшіліктері бағаланып, обырға қарсы терапиямен үйлесімділігін арттыру үшін шешімдер ұсынылды. Біздің шолуымыз көрсеткендей, ФДТ АПВ-мен байланысты жатыр мойнының зақымдануын диагностикалау және емдеу үшін перспективті терапиялық әдіс болып табылады. Сонымен қатар, біз бояғыштардың әртүрлі кластарын қолдану ФДТ-ның обырға қарсы әсерін күшейтетінін байқадық.

Қорытынды: Фуллерен және АЛК-ФДТ – жатыр мойны обырынан болатын жасандық сырқаттанушылық пен өлімді азайтуға көмектесетін ФДТ-да интенсивті қолдану үшін әлеуетті көшбасшылар. Дегенмен, оның ұзақ мерзімді тиімділігі мен қауіпсіздігін бағалау үшін қосымша зерттеулер қажет.

Түйінді сөздер: жатыр мойны обыры; адам папилломавирусы (АПВ); фотодинамикалық терапия (ФДТ); скамозды жасушаішілік эпителий неоплазиясы.

ABSTRACT

PHOTODYNAMIC THERAPY FOR CERVICAL CANCER: A LITERATURE REVIEW

N. Shanazarov¹, G. Bariyeva¹, N. Mussin², R. Albayev¹, A. Kaliyev², E. Iztleuov², S. Smailova¹

¹Medical Centre Hospital of the President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Astana, the Republic of Kazakhstan;

²West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Cervical cancer is a major public health problem worldwide, with human papillomavirus infection playing a vital role as a risk factor. Photodynamic therapy is a minimally invasive treatment for HPV-related cervical lesions that uses photosensitizers and light to selectively destroy abnormal cells.

The study aims to comprehensively review the different types of molecules used in PDT to reduce the morbidity and mortality associated with cervical cancer.

Methods: A comprehensive search was conducted for all relevant articles investigating the efficacy and safety of PDT in the treatment of HPV-associated cervical cancer. PICO scores were determined for the review, and a literature search of the PubMed database was performed. An examination of the PubMed online database using keyword combinations identified 71 studies conducted between 2013 and 2023 that investigated using PDT to treat RSM cells.

This article reviews ongoing clinical trials examining the efficacy of PDT in treating low-grade squamous cell intraepithelial neoplasia and high-grade squamous cell intraepithelial lesions, as well as preclinical approaches using different molecules for PDT in cervical cancer.

Results: Potential molecules for PDT are described, their advantages and disadvantages evaluated, and solutions to improve their compatibility with antitumor treatment are proposed. Our review shows that PDT is a promising therapeutic approach for diagnosing and treating HPV-related cervical lesions. At the same time, we observe that using different classes of dyes enhances the anticancer effects of PDT.

Conclusion: Fullerene and ALA-PDT are potential leaders for more intensive use in PDT, which will further help reduce the global incidence and mortality from cervical cancer. However, further studies are needed to evaluate its long-term efficacy and safety.

Keywords: cervical cancer; human papillomavirus (HPV), Photodynamic therapy (PDT), Squamous intraepithelial neoplasia.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Данное исследование финансируется Комитетом по науке Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (грант №BR18574160).

Вклад авторов: вклад в концепцию – Мусин Н.М., Албаев Р.К., Бариева Г.Ж.; научный дизайн – Шаназаров Н.А., Албаев Р.К., Изтлеуов Е.М., Смаилова С.Б., Бариева Г.Ж.; исполнение заявленного научного исследования – Шаназаров Н.А., Мусин Н.М., Бариева Г.Ж., Калиев А.А., Изтлеуов Е.М., Смаилова С.Б.; интерпретация заявленного научного исследования – Шаназаров Н.А., Бариева Г.Ж.; создание научной статьи – Шаназаров Н.А., Бариева Г.Ж., Мусин Н.М., Албаев Р.К., Калиев А.А.

Сведения об авторах:

Н.А. Шаназаров – д.м.н., профессор, заместитель директора по стратегическому развитию, науке и образованию РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан» на ПХВ, Астана, Республика Казахстан, e-mail: nasrulla@inbox.ru, тел. +77770791307, ORCID ID: 0000-0002-2976-259X;

Г.Ж. Бариева (корреспондирующий автор) – ведущий специалист отдела оценки технологий здравоохранения и стратегического развития РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан» на ПХВ, e-mail: gulzada.bariyeva@gmail.com, тел. +77014285081, ORCID ID: 0000-0002-7554-2280;

Н.М. Мусин – к.м.н., проректор по клинической работе НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, e-mail: nadiar_musin@zkmk.kz, тел. +77772978901, ORCID ID: 0009-0006-7833-3552;

Р.К. Албаев – к.м.н., директор РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан» на ПХВ, Астана, Республика Казахстан, e-mail: albaev@bmc.mcidp.kz, тел. +77057684209, ORCID ID: 0000-0002-2689-2663;

А.А. Калиев – д.м.н., председатель правления – ректор НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, e-mail: aset_kaliyev@mail.ru, тел. +77015500805, ORCID ID: 0000-0003-3600-8840;

Е.М. Изтлеуов – к.м.н., руководитель кафедры радиологии НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, e-mail: ermar80@mail.ru, тел. +77756988866, ORCID ID: 0000-0002-5303-8593;

С.Б. Смаилова – врач-рентгенолог сектора рентгендиагностики РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики» на ПХВ, Астана, Республика Казахстан, e-mail: sandugash.smailova@bk.ru, тел. +77002712523, ORCID ID: 0000-0002-2799-9227.

Адрес для корреспонденции: Г.Ж. Бариева, РГП «Больница МЦ УДП РК», ул. Е495 №2, Астана 010000, Республика Казахстан.