Перспективы применения фотодинамической терапии в лечении привычного невынашивания беременности, ассоциированного с рецидивирующей герпесвирусной инфекцией (обзор литературы)

Э.А.Маркова[1], А.З.Хашукоева[1], О.А.Свитич[2], Т.В.Нетудыхатко[3]

[1]Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. Ю.Э.Доброхотова);
[2]НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова РАМН, лаборатория молекулярной иммунологии, Москва (зав. лабораторией — д.м.н. О.А.Свитич);
[3]Обособленное структурное подразделение Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва (директор — С.Ф.Бутырина)

В данном обзоре литературы отражены история развития исследований по применению фотодинамической терапии (ФДТ), в том числе и при вирусной инфекции, современные представления о механизмах и иммунологических аспектах ФДТ. Изложены последние научные данные о доклинических исследованиях в области ФДТ и ее применении в качестве противоопухолевой, антибактериальной и противовирусной терапии. Целью обзора было расширение представлений о противовирусной ФДТ как о перспективном методе лечения вирусных инфекций, которые являются одной из доказанных причин привычного невынашивания беременности.
Ключевые слова: фотодинамическая терапия, механизмы фотодинамической терапии, противовирусная фотодинамическая терапия, невынашивание беременности

Prospects for the Use of Photodynamic Therapy in the Treatment of Recurrent Pregnancy Loss Associated with Relapsed Herpes Infection: a Literature Review

E.A.Markova[1], A.Z.Khashukoeva[1], O.A.Svitich[2], T.V.Netudykhatko[3]

[1]Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. Yu.E.Dobrokhotova);
[2]I.I.Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums, Russian Academy of Medical Sciences, Laboratory of Molecular Immunology, Moscow (Head of the Laboratory — DMedSci O.A.Svitich);
[3]Separate Structural Division of Pirogov Russian National Research Medical University «Russian Gerontological Scientific Clinical Center», Moscow (Director — S.F.Butyrina)

The history of the photodynamic therapy (PDT) research, together with a virus infection as well, modern understanding of PDT-mechanisms and immunological aspects are reflected in the present literature review. There are outlined the latest scientific data on pre-clinical studies in the PDT and its use as an antitumor, antibacterial and antiviral therapy. The purpose of the review was to expand notions of antiviral PDT as a promising method for the treatment of viral infections, which are one of the proved causes of the recurrent pregnancy loss.
Key words: photodynamic therapy, mechanisms of photodynamic therapy, antiviral photodynamic therapy, pregnancy loss

Проблема репродуктивных потерь и невынашивания беременности находится в центре внимания современной науки о репродукции человека и является одной из наиболее актуальных в акушерстве и гинекологии [1, 2].

Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в профилактике и лечении данной патологии, частота самопроизвольных выкидышей, по данным различных авторов, остается на стабильно высоком уровне и со-

ставляет 10–25% всех диагностированных беременностей [3].

Привычное невынашивание беременности (ПНБ) имеет мультифакториальный характер [4, 5]. Существует выраженная тенденция к смене доминирующих факторов. Ранее в генезе ПНБ преобладали генетические, анатомические и гормональные нарушения, гемостазиологические причины. В настоящее время акценты сместились в сторону инфекционных и иммунологических факторов [4–6].

Иммунологические причины ранних потерь беременности обусловлены несколькими нарушениями. Один из таких иммунологических факторов — возрастающий уровень γ-интерферона в сыворотке, что может нарушать нормальный процесс плацентации, ограничивая инвазию трофобласта и оказывая на эмбрион прямое токсическое действие. Отмечены также высокие уровни провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, TNFα и др.) в периферической крови, что может приводить к нарушению развития хориона и отторжению плодного яйца [2, 6].

Установлено, что одно из ведущих мест в генезе ПНБ, помимо иммунологических факторов, занимают бактериальные и вирусные инфекции, бессимптомная персистенция которых в организме женщины вызывает поражение эндометрия с развитием хронического эндометрита, ведущего к прерыванию беременности [5, 6]. Доказана этиологическая роль герпесвирусной инфекции, в частности, вируса простого герпеса 2 типа (ВПГ-2) и цитомегаловируса (ЦМВ) в патологии и ПНБ [7, 8].

На протяжении последних десятилетий был предложен большой арсенал медикаментозных средств и методов лечения ПНБ вирусного генеза. Но, несмотря на многообразие существующих методик, процент заболеваемости герпесвирусной инфекцией (ВПГ-2 и ЦМВ) у женщин с ПНБ неуклонно возрастает, поэтому проблема в целом остается неразрешенной. Необходим поиск альтернативных методик лечения рассматриваемой патологии [9].

В настоящее время во всем мире в клинической практике нашла широкое распространение такая медицинская технология, как фотодинамическая терапия (ФДТ), которая основана на использовании фотодинамического повреждения клеток в ходе фотохимических реакций. Один из частных методов ФДТ — фотосенсибилизированное лазерное облучение крови. Метод заключается во введении в организм раствора фотосенсибилизатора (биохимически инертного в темноте вещества), который под действием лазерного облучения приводит к образованию активных форм кислорода (синглетный кислород, пероксиды и т.п.) [10]. При фотодинамической терапии активные формы кислорода обладают цитотоксическим действием [9, 10]. Лежащие в основе ФДТ механизмы являются предметом многочисленных исследований и до конца не изучены [9].

Для корреспонденции:

Маркова Элеонора Александровна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (499) 187-2996
E-mail: markova.eleonora@mail.ru

Статья поступила 07.10.2014, принята к печати 10.11.2014

В ФДТ можно выделить четыре этапа: введение в организм фотосенсибилизатора, последующая фотодинамическая реакция, развивающаяся во время лазерного воздействия, фотодинамический процесс и отдаленные реакции, сопровождающиеся цитотоксическим эффектом [11].

При поглощении кванта света молекула фотосенсибилизатора переходит из основного состояния в возбужденное синглетное. Дезактивация возбужденного синглетного состояния может происходить различными путями: фотосенсибилизатор либо возвращается в основное состояние, либо переходит в долгоживущее возбужденное триплетное состояние. Далее возможны два варианта развития событий. В 1-м случае возникают фотохимические реакции, при которых возбужденная молекула фотосенсибилизатора реагирует с субстратами окисления. Во 2-м варианте происходят процессы, в которых первичным является взаимодействие возбужденной молекулы фотосенсибилизатора с кислородом. В возбужденном триплетном состоянии молекула фотосенсибилизатора может передать энергию на молекулярный кислород, растворенный в тканях. В результате такого переноса образуется синглетный молекулярный кислород — сильный окислитель, который вступает в реакцию с различными биологическими молекулами, окисляя их с образованием свободных радикалов и перекисей. В результате этих процессов активируется каскад фотодинамических повреждений мембран, приводящих к гибели клеток [11]. После передачи молекулярному кислороду энергии возбуждения молекула фотосенсибилизатора возвращается в стабильное состояние.

В дополнение к прямому повреждению мембран и других клеточных структур свободными радикалами происходит выработка цитокинов (IL-6, IL-2, ФНО-α, Г-КСФ и др.). Они запускают процессы, ответственные за развитие цитотоксического эффекта. Иммунная система реагирует на ФДТ. Воспалительный процесс при ФДТ может послужить инициатором формирования эффективного иммунитета, в том числе и противовирусного [12].

Несмотря на известные факты, касающиеся механизмов действия ФДТ, в настоящее время многие положения до конца не прояснены. Очевидно, что важную роль играют такие факторы, как доза препарата фотосенсибилизатора, способ его введения, временной интервал между введением фотосенсибилизатора и лазерным облучением. Однако, несмотря на ряд открытых вопросов, ФДТ применяют рутинно в повседневной практике с высокой эффективностью в различных областях медицины [13].

Данная методика нашла широкое применение в лечении как онкологических, так и других заболеваний, для которых характерны гиперпролиферация тканей и/или неоваскуляризация. Например, при хориоидальной неоваскуляризации, атеросклерозе аорты и крупных артерий, ревматоидном артрите, псориазе, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, длительно незаживающих гнойных ранах и трофических язвах сосудистой этиологии, дисплазии эпителия шейки матки (CIN) и вульвы, остроконечных кондиломах и др. [9, 13, 14]. Проводились работы по фотодинамической терапии опухолей и

фотосенсибилизированному лазерному облучению крови у пациентов с диссеминированными опухолевыми процессами, оценке состояния иммунной системы на фоне лечения [15–17].

М.Л.Гельфонд и соавт. показали эффективность сенсибилизированной фотомодификации крови при распространенных злокачественных новообразованиях различной локализации (рак легких, желудка, толстой кишки). Был получен положительный клинический эффект (стойкая клиническая ремиссия) и полный регресс метастатических образований у пациентки с метастазами рака молочной железы в головной мозг, легкие, лимфатические узлы средостения [10]. Неоднократно была показана эффективность ФДТ и повышение процента случаев выздоровления.

Н.В.Кудинова и соавт. представили механизм иммунной реакции в ответ на ФДТ опухолей. Показано цитотоксическое действие ФДТ на опухолевые клетки, вызывающее их гибель путем некроза и апоптоза. Апоптозные и некрозные клетки экспрессируют белок теплового шока (HSP70). Фагоцитозом происходит захват незрелыми дендритными клетками опухолевого антигена или его в комплексе с HSP70, далее дендритные клетки созревают. Зрелые дендритные клетки мигрируют в лимфатические узлы, где представляют антиген Т-лимфоцитам. Под действием цитокинов происходит дифференцировка цитотоксических Т-лимфоцитов, которые впоследствии уничтожают клетки опухоли. Под действием ФДТ происходит разрушение эндотелиальных клеток в ткани опухоли, что приводит к вазоконстрикции/дилатации, агрегации тромбоцитов, освобождению тромбоксана, интерлейкинов (IL-1β, IL-6, IL-8, TNFα) и инфильтрации опухоли нейтрофилами, моноцитами и другими клетками [15, 18].

В настоящее время все более активно рассматривают возможность применения ФДТ не только в онкологии, но и в других областях медицины. Такие идеи возникли после опубликования сообщения о фотодинамической инактивации микроорганизмов [9]. Первой публикацией о возможности фотоинактивации возбудителей инфекционных заболеваний и одновременно первым достоверным сообщением о зарегистрированном фотодинамическом эффекте было сообщение о влиянии солнечного света на микроорганизмы (простейшие). В качестве фотосенсибилизатора использовали акридиновый краситель для их фотодинамической инактивации и солнечный свет как источник энергии [19]. Данный факт послужил развитию антимикробной фотодинамической терапии. Z.Malik и соавт. в 1990 г. сообщили о бактерицидном действии ФДТ на грамотрицательные бактерии и дрожжевые грибы [20]. В экспериментах была показана эффективность метода антимикробной фотодинамической терапии, что в дальнейшем также было неоднократно подтверждено в клинических исследованиях в различных областях медицины [21, 22].

Позднее эффективность ФДТ при вирусной инфекции экспериментально была показана многими учеными. Очередным шагом вперед было изучение метода ФДТ в терапии вирусной инфекции [23]. Предпосылкой к проведению научных работ в этом направлении стал факт фотодинамической инактивации вирусных частиц. Такая информация была опубликована в литературе еще в 1928 г. Но это предположение не получило научных обоснований по причине отсутствия на тот момент современного лабораторного оснащения для проведения экспериментальных работ.

В литературе упоминается о медленном развитии исследований по этой теме, так как часто публиковались данные о случаях побочных эффектов ФДТ, что тормозило исследовательский процесс в этой области. Поэтому, несмотря на то, что фотодинамический противовирусный эффект был показан в начале прошлого века, исследования по этому вопросу не проводили до 1970 г. [24].

Только после 70-х гг. XX столетия появились реальные научные работы ввиду совершенствования как оптоволоконной техники и лазерных технологий, так и химического производства по разработке и созданию новых фотосенсибилизаторов.

Помимо бактерицидного действия ФДТ изучали ее влияние на вирусы. Накоплен материал доклинических исследований: F.Käsermann и C.Kempf показали противовирусное действие на вирусы лихорадки Денге и японского энцефалита [25]; A.C.Moor, A.E.Wagenaars-van Gompel и соавт. — на вирус везикулярного стоматита [26]; H.Yin и соавт. сообщили об инактивации вируса иммунодефицита человека [27]. Убедительно доказан стерилизующий эффект ФДТ при обработке крови и ее компонентов, инфицированных ВИЧ и вирусом кошачьей лейкемии [28, 29].

Группа исследователей под руководством С.В.Фиалкиной продемонстрировала влияние лазерного облучения без использования фотосенсибилизатора на репликацию клебсиеллезного бактериофага. Было выявлено, что облучение вирулентного фага приводило к 1000-кратному снижению количества вирионов в тест-культуре *K. pneumoniae* 296 [30].

С 2004 по 2006 г. в Институте биологии Карельского научного центра РАН выполняли работу, основной целью которой была разработка методик инактивации оболочечных вирусов с помощью нерастворимых в воде фотосенсибилизаторов на основе фуллеренов. Было показано, что соединения фуллеренов обладают мембранотропными эффектами в проявлении противовирусной активности и практически полностью подавляют репликацию оболочечных вирусов. Механизм противовирусного действия фуллеренов связан с их влиянием на оболочку вирусов. Исследовали их действие на оболочечные вирусы: лихорадки Денге — Dengue-2 (сем. *Togaviridae*, род *Flavivirus*), японского энцефалита и на два безоболочечных вируса: энтеровирус типа 71 и вирус коксаки B3 (сем. *Picornaviridae*, род *Enterovirus*). Было обнаружено, что фуллерены эффективно ингибируют только оболочечные вирусы и не активны в отношении безоболочечных вирусов, что подтверждает вывод о связывании фуллеренов с липидной оболочкой вируса для его последующей инактивации [31].

Установлено, что фуллерены действуют на репродукцию вирусов, при этом не происходит ингибирования синтеза вирусных белков. При воздействии фуллеренов (на основе комплекса C60 с поливинилпирролидоном) с помощью электронной микроскопии было выявлено мно-

го дефектных вирионов и повреждений в вирусных оболочках. Анализируя результаты, можно заключить, что главная мишень противовирусного действия — последняя стадия цикла репликации оболочечных вирусов [32]. В зарубежных источниках литературы присутствуют данные о том, что фотосенсибилизатор на основе фуллеренов С60 в виде водорастворимого комплекса с поливинилпирролидоном (ПВП) в дозах от 250 до 1000 мкг/мл способен ингибировать репродукцию вирусов гриппа А/Виктория/35/72 (H3N2), не проявляя при этом цитотоксического и генотоксического эффектов. В высоких дозах эффективность комплекса на основе С60/ПВП была сравнима с действием ремантадина.

J.N.Tao и соавт. проводили другие экспериментальные исследования по фотодинамической инактивации ВПГ на *in vivo* моделях герпесвирусной инфекции ВПГ-1 и ВПГ-2, полученных от морских свинок. В экспериментах при использовании фотосенсибилизатора 5-аминолевулиновой кислоты был получен противогерпетический эффект, сопоставимый с эффектом ацикловира [33].

З.Б.Квачева и соавт. также проводили экспериментальные работы по фотодинамическому ингибированию герпесвирусной инфекции с использованием в качестве фотосенсибилизаторов порфиринов, индуцируемых 5-аминолевулиновой кислотой. Установлена повышенная способность клеток-мишеней накапливать индуцируемые 5-аминолевулиновой кислотой эндогенные порфирины, что обусловило избирательность их фотоповреждения. Получены вирусингибирующие эффекты ВПГ-1 [34]. Таким образом, было показано противогерпетическое действие порфиринов.

В настоящее время, учитывая актуальность проблемы роста заболеваемости вирусными инфекциями, в частности герпесвирусной инфекцией, ее доказанную связь с ПНБ, установлена возможность фотодинамической инактивации оболочечных вирусов [25, 28, 29, 35]. В литературе также есть данные об экспериментальных и клинических испытаниях способности ФДТ инактивировать вирусы, такие как папилломавирус, вирус гепатита С и вирус иммунодефицита человека [35].

Факт наличия противовирусного фотодинамического эффекта способствует углублению научных исследований в этом направлении и создает предпосылки для расширения клинического использования данной методики в различных отраслях медицины.

Изучение противогерпетического эффекта ФДТ представляет собой значительный интерес, в том числе и в качестве терапии герпесвирусной инфекции — важной проблемы для пациенток с ПНБ в анамнезе (учитывая высокий процент заболеваемости, как правило, пожизненное течение и отсутствие специфического лечения).

На основании анализа вышеперечисленных данных литературы и актуальности проблемы привычного невынашивания беременности, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией, нами проводятся работы по фотодинамической терапии пациенток с герпесвирусной инфекцией и ПНБ в анамнезе. Иммунологические реакции, развивающиеся при проведении ФДТ, способны активировать механизм противовирусной защиты организма.

Таким образом, обобщая приведенные данные литературных источников, можно заключить, что необходимо дальнейшее изучение действия фотодинамической терапии на механизмы врожденного и адаптивного иммунитета. Возможно, решение этого вопроса будет достигнуто в ближайшее время.

Литература

1. Гаджиева Ф.Г. Цитокины как патогенетические маркеры воспалительного процесса при невынашивании беременности инфекционного генеза // Пробл. репродукции. 2011. Т.17. №1. С.110–113.
2. Соснова Е.А. Предгравидарная подготовка пациенток с вирусными инфекциями // Вопр. гин., акуш. и перинатол. 2011. Т.10. №5. С.2–7.
3. Макаров О.В., Бахарева И.В., Ганковская Л.В., Романовская В.В. Молекулярные механизмы инфекционного невынашивания беременности // Рос. мед. журн. 2009. №2. С.24–28.
4. Сидельникова В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: Метод. пособие и клинич. протоколы. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 219 с.
5. Anzivino E., Fioriti D., Mischitelli M. et al. Herpes simplex virus infection in pregnancy and in neonate: status of art of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention // Virol J. 2009. V.6. P.40.
6. Chan T., Barra N.G., Lee A.J., Ashkar A.A. Innate and adaptive immunity against herpes simplex virus type 2 in the genital mucosa // J Reprod Immunol. 2011. V.88 (2). P.210–218.
7. Nigro G., Mazzocco M., Mattia E. et al. Role of the infections in recurrent spontaneous abortion // J Matern Fetal Neonatal Med. 2011. V.24 (8). P.983–989.
8. Tao L., Suhua C., Juanjuan C. et al. In vitro study on human cytomegalovirus affecting early pregnancy villous EVT's invasion function // Virol J. 2011. V.8. P.114.
9. Странадко Е.Ф., Кулешов И.Ю., Караханов Г.И. Фотодинамическое воздействие на патогенетические микроорганизмы (Современное состояние проблемы антимикробной фотодинамической терапии) // Лазер. мед. 2010. Т.14. №2. С.52–56.
10. Гельфонд М.Л., Барчук А.С. Предварительные клинические результаты химиосенсибилизированной фотомодификации крови с препаратом фотодитазин при распространенных злокачественных новообразованиях различной локализации // Рос. биотер. журн. 2005. Т.4. №1. С.33–34.
11. Узденский А.Б. Клеточно-молекулярные механизмы фотодинамической терапии. СПб.: Наука, 2010. 321 с.
12. Park E.K., Bae S.M., Kwak S.Y. et al. Photodynamic therapy with recombinant adenovirus AdmIL-12 enhances anti-tumour therapy efficacy in human papillomavirus 16 (E6/E7) infected tumour model // Immunology. 2008. V.124 (4). P.461–468.
13. Странадко Е.Ф. Основные этапы развития и современное состояние фотодинамической терапии в России // Лазер. мед. 2012. Т.16. №2. С.4–14.
14. Аполихина И.А., Денисова Е.Д. Папилломавирусная инфекция гениталий: актуальная проблема современной гинекологии и пути ее решения // Вопр. гин., акуш. и перинатол. 2007. Т.6. №6. С.70–75.
15. Кудинова Н.В., Березов Т.Т. Фотодинамическая терапия опухолей: иммунологический аспект лечения // Рос. биотер. журн. 2010. Т.9. №1. С.69–76.
16. Juarranz A., Jaén P., Sanz-Rodríguez F. et al. Photodynamic therapy of cancer. Basic principles and applications // Clin Transl Oncol. 2008. V.10 (3). P.148–154.

17. Song S., Zhou F., Chen W.R., Xing D. PDT-induced HSP70 externalization up-regulates NO production via TLR2 signal pathway in macrophages // FEBS Lett. 2013. V.587 (2). P.128–135.
18. Gollnick S.O. Photodynamic therapy and antitumor immunity // J Natl Compr Canc Netw. 2012. V.10. Suppl.2. P.S40–S43.
19. Raab O. Uber die wirkung fluoresziender stoffen Infusoria // Z Biol. 1900. Bd.39. S.524–546.
20. Malik Z., Hanania J., Nitzan Y. Bactericidal effects of photoactivated porphyrins — an alternative approach to antimicrobial drugs // J Photochem Photobiol B. 1990. V.5 (3–4). P.281–293.
21. Кучеров А.Г., Лапченко А.С., Лапченко А.А. Антимикробная и противоспалительная фотодинамическая терапия в неотложной отоларингологии: Матер. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 25-летию ФГУ «ГНЦ лазерной медицины ФМБА России», Москва, 8–9 июня 2011 г. // Лазер. мед. 2011. Т.15. №2. С.65.
22. Пальчун В.Т., Лапченко А.С., Лапченко А.А. и др. Современный взгляд на антимикробную фотодинамическую терапию // Вестн. оториноларингол. 2009. №3. С.4–6.
23. Wainwright M. Local treatment of viral disease using photodynamic therapy // Int J Antimicrob Agents. 2003. V.21 (6). P.510–520.
24. Wainwright M. Photoinactivation of viruses // Photochem Photobiol Sci. 2004. V.3 (5). P.406–411.
25. Käsermann F., Kempf C. Buckminsterfullerene and photodynamic inactivation of viruses // Rev Med Virol. 1998. V.8 (3). P.143–151.
26. Moor A.C., Wagenaars-van Gompel A.E., Brand A. et al. Primary targets for fotoinactivation of vesicular stomatitis virus by AlPcS4 or Pc4 and red light // Photochem Photobiol. 1997. V.65 (3). P.465–470.
27. Yin H., Li Y., Zheng Y. et al. Photoinactivation of cell-free human immunodeficiency virus by hematoporphyrin monomethyl ether // Lasers Med Sci. 2012. V.27 (5). P.943–950.
28. Ben-Hur E., Hoeben R.C., Van Ormondt H. et al. Photodynamic inactivation of retroviruses by phthalocyanines: the effect of sulphonation, metal ligand and fluorid // J Potochem Photobiol B. 1992. V.13 (2). P.145–152.
29. North J., Coombs R., Levy J. Photodynamic inactivation of free and cell-associated HIV-1 using the photosensitizer, benzoporphyrin derivative // J Acquir Immune Defic Syndr. 1994. V.7 (9). P.891–898.
30. Фиалкина С.В., Бондаренко В.М., Алексеев Ю.В, Армичев А.В. Подавляющее действие лазерного облучения длиной волны 1270 нм на репликацию вирионов бактриофага: Матер. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 25-летию ФГУ «ГНЦ лазерной медицины ФМБА России», Москва, 8–9 июня 2011 г. // Лазер. мед. 2011. Т.15. №2. С.113.
31. Перспективы использования фуллеренов в терапии болезней органов дыхания. Медицинские нанотехнологии / Под ред. С.В.Ширинкина, Т.О.Волковой, Н.Н.Немовой, М.В.Покровского. Петрозаводск: Карельский научный центр РАН, 2009. 184 с.
32. Венгерович Н.Г., Тюнин М.А., Антоненкова Е.В. и др. Биологическая активность нанобиокомпозитов фуллерена С60 // Иммунология. 2011. Т.12. №1. С.161–177.
33. Tao J.N., Duan S.M., Li J. Experimental studies on treatment of HSV infections with photodynamic therapy using 5-aminolevulinic acid // Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi. 2007. V.21 (1). P.79–82.
34. Kvacheva Z.B., Lobanok E.S., Votiakov V.I. et al. Photodynamic inhibition of infection caused by herpes simplex virus type 1 in the cultured cells, by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins // Vopr Virusol. 2005. V.50 (4). P.44–47.
35. Bolhassani A., Mohit E., Rafati S. Different spectra of therapeutic vaccine development against HPV infections // Hum Vaccin. 2009. V.5 (10). P.671–689.

Информация об авторах:

Хашукоева Асият Зульчифовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (499) 187-2996
E-mail: azk05@mail.ru

Свитич Оксана Анатольевна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией молекулярной иммунологии НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова РАМН
Адрес: 105064, Москва, Малый Казенный пер., 5а
Телефон: (495) 674-5501
E-mail: svitichoa@yandex.ru

Нетудыхатко Татьяна Васильевна, врач акушер-гинеколог Российского геронтологического научно-клинического центра
Адрес: 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16
Телефон: (499) 187-2996
E-mail: netud-tv@rambler.ru