

Современные представления о возможности фотодинамической терапии в лечении предопухолевых заболеваний вульвы: обзор литературы

Н. А. Шаназаров^{1✉}, С. В. Зинченко², С. Д. Кисикова¹, М. А. Алчимбаева¹, К. С. Сейтбекова¹, И. З. Галиев², М. И. Ибрагим³

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

² ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Российская Федерация

³ Медицинский центр «Айя», г. Астана, Республика Казахстан

✉ tayson87@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Предопухолевые заболевания вульвы, такие как дисплазия и лейкоплакия и крауроз, представляют собой значимую проблему в гинекологии, поскольку их прогрессирование может привести к развитию инвазивного рака, что ставит под угрозу здоровье и жизнь женщин. Современные методы лечения, включая хирургическое вмешательство и местные препараты, не всегда обеспечивают должную эффективность, что подчеркивает важность поиска альтернативных подходов. Фотодинамическая терапия (ФДТ), являющаяся инновационным методом, показывает многообещающие результаты в лечении предопухолевых и ранних опухолевых заболеваний, включая те, что затрагивают слизистые оболочки вульвы. Этот метод, воздействуя на патологические клетки с помощью светочувствительных препаратов и света, минимизирует повреждения здоровых тканей, что делает его перспективным в клинической практике. Новизна данного исследования заключается в систематическом анализе применения ФДТ именно для лечения предопухолевых заболеваний вульвы, что до сих пор малоизучено.

Цель исследования. Изучить эффективность различных способов лечения предопухолевых заболеваний вульвы с углублением на фотодинамическую терапию (по данным литературы).

Материалы и методы. Проведен поиск литературы в базах данных Pubmed, Google Scholar, ClinicalTrial.gov, The Cochrane Library, NICE, eLIBRARY и КиберЛенинка на английском и русском языках, опубликованной в течение последних 5 лет. Также изучены общемировые статистические данные опухолей женских половых органов, в особенности в Российской Федерации и Республике Казахстан. По результату поискового запроса вышеуказанных баз данных было представлено 5 369 статей. В общей сложности в настоящем обзоре рассмотрено 50 научных статей, изучающих различные способы лечения предопухолевых заболеваний вульвы.

Результаты. Результаты исследования показали, что традиционные методы лечения предопухолевых заболеваний вульвы имеют ограниченную эффективность и могут вызывать побочные эффекты. В то же время фотодинамическая терапия продемонстрировала высокую клиническую эффективность, улучшая состояние тканей с минимальными повреждениями здоровых клеток. Метод показал хорошие результаты в уменьшении гиперкератоза и дисплазии, с низким уровнем рецидивов и быстрой регенерацией, а также хорошей переносимостью и безопасностью.

Заключение. ФДТ может обеспечить высокую эффективность в регрессии заболевания и клиренсе вируса папилломы человека (ВПЧ), а также способствовать снижению рецидивов предопухолевых заболеваний вульвы.

Ключевые слова: лейкоплакия вульвы, крауроз вульвы, склерозирующий лишай вульвы, интраэпителиальная неоплазия вульвы, SIL вульвы высокой степени тяжести, HSIL вульвы, этиология, патогенез, онкогенность

Для цитирования: Шаназаров Н. А., Зинченко С. В., Кисикова С. Д., Алчимбаева М. А., Сейтбекова К. С., Галиев И. З., Ибрагим М. И. Современные представления о возможности фотодинамической терапии в лечении предопухолевых заболеваний вульвы: обзор литературы. Южно-Российский онкологический журнал. 2025; 6(2): 49-59. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-2-6>, <https://elibrary.ru/stqzkm>

Для корреспонденции: Шаназаров Насрулла Абдуллаевич – д.м.н., профессор заместитель директора по стратегическому развитию, науке и образованию, РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан» на ПХВ, г. Астана, Республика Казахстан
Адрес: 010000, Республика Казахстан, г. Астана, проспект Мангилик Ел, д. 80
E-mail: tayson87@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2976-259X>
SPIN: 6224-3395, AuthorID: 633414
ResearcherID: A-9433-2019
Scopus Author ID: 57207467603

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Статья поступила в редакцию 24.12.2024; одобрена после рецензирования 02.05.2025; принята к публикации 12.05.2025

© Шаназаров Н. А., Зинченко С. В., Кисикова С. Д., Алчимбаева М. А., Сейтбекова К. С., Галиев И. З., Ибрагим М. И., 2025

Modern methods of treatment of precancerous vulvar diseases, with a focus on photodynamic therapy: literature review

N. A. Shanazarov^{1✉}, S. V. Zinchenko², S. D. Kisikova¹, M. A. Alchimbaeva¹, K. S. Seitbekova¹, I. Z. Galiev², M. I. Ibragim³

¹ Medical Center Hospital of the President's affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Astana, Republic of Kazakhstan

² Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russian Federation

³ Medical Center "Aya", Astana, Republic of Kazakhstan

✉ tayson87@mail.ru

ABSTRACT

Precancerous diseases of the vulva, such as dysplasia and leukoplakia and lichen sclerosus, are a significant problem in gynecology, since their progression can lead to the development of invasive cancer, which endangers the health and life of women. Modern treatment methods, including surgery and topical medications, do not always provide adequate effectiveness, which underscores the importance of finding alternative approaches. Photodynamic therapy (PDT), which is an innovative method, shows promising results in the treatment of precancerous and early tumor diseases, including those affecting the mucous membranes of the vulva. This method, acting on pathological cells with the help of photosensitive drugs and light, minimizes damage to healthy tissues, which makes it promising in clinical practice. The novelty of this study lies in the systematic analysis of the use of PDT specifically for the treatment of precancerous diseases of the vulva, which is still poorly understood.

Purpose of the study. To study the effectiveness of various methods of treating precancerous diseases of the vulva, with a focus on photodynamic therapy (via literature review).

Materials and methods. A literature search for studies published over the past 5 years was conducted in the Pubmed, Google Scholar, ClinicalTrial.gov, The Cochrane Library, NICE, eLIBRARY and CyberLeninka databases in English and Russian. Global statistical data on tumors of the female genital organs were also studied, especially in the Russian Federation and the Republic of Kazakhstan. As a result of a search query, 5,369 articles were submitted to the above databases. In total, this review examines 50 scientific articles exploring various methods of treating precancerous diseases of the vulva.

Results. The results of the study showed that various treatments for precancerous vulvar diseases, including surgical and drug approaches, have limited effectiveness and may be accompanied by side effects such as scarring or recurrence. At the same time, photodynamic therapy has demonstrated high clinical efficacy, providing significant improvement in tissue condition with minimal damage to healthy cells. The method has shown good results in reducing pathological changes such as hyperkeratosis and dysplasia, with a low recurrence rate and rapid tissue repair. In addition, PDT has demonstrated good tolerability and safety, which confirms its promise as an effective and minimally invasive method of treating precancerous diseases of the vulva.

Conclusion. PDT can provide high efficiency in disease regression and human papillomavirus (HPV) clearance, as well as help reduce the recurrence of precancerous vulvar diseases.

Keywords: vulvar leukoplakia, vulvar kraurosis, vulvar lichen sclerosus, vulvar intraepithelial neoplasia, High-grade SIL of the vulva, vulval HSIL, etiology, pathogenesis, oncogenicity

For citation: Shanazarov N. A., Zinchenko S. V., Kisikova S. D., Alchimbaeva M. A., Seitbekova K. S., Galiev I. Z., Ibragim M. I. Modern methods of treatment of precancerous vulvar diseases, with a focus on photodynamic therapy: literature review. South Russian Journal of Cancer. 2025; 6(2): 49-59. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-2-6>, <https://elibrary.ru/stqzkm>

For correspondence: Nasrulla A. Shanazarov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Strategic Development, Science and Education, RSE "Medical Center Hospital of the President's affairs Administration of the Republic of Kazakhstan" on REU, Astana, Republic of Kazakhstan
Address: 80 Mangilik Avenue, Astana 010000, Republic of Kazakhstan
E-mail: tayson87@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2976-259X>
SPIN: 6224-3395, AuthorID: 633414
ResearcherID: A-9433-2019
Scopus Author ID: 57207467603

Funding: this work was not funded

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article

The article was submitted 24.12.2024; approved after reviewing 02.05.2025; accepted for publication 12.05.2025

ВВЕДЕНИЕ

Рак преддверия вульвы (или рак вульвы) представляет собой злокачественное новообразование, развивающееся на наружных половых органах женщины, включая вульву, клитор и половые губы. Это относительно редкое заболевание, которое составляет менее 5 % всех случаев рака половой системы у женщин, однако оно имеет значительное влияние на здоровье и качество жизни пациенток [1].

Согласно данным ВОЗ, в 2022 г. было зарегистрировано около 20 млн новых случаев онкологических заболеваний и 9,7 млн смертей. Предполагаемое количество людей, которые были живы в течение 5 лет после постановки диагноза рак, составило 53,5 млн. Примерно у 1 из 5 человек рак развивается в течение жизни, примерно 1 из 9 мужчин и 1 из 12 женщин умирает от этого заболевания [2].

Во всем мире смерть от рака женских половых органов (далее – ЖПО) – вульвы, влагалища, шейки матки, матки, яичников – составляет примерно 15 % всех случаев смертельных исходов от рака у женщин. По оценкам китайских исследователей, в 2022 г. во всем мире было зарегистрировано 1 472 801 новых случаев и 680 041 смертей, связанных с раком женских половых органов [3].

Согласно данным GLOBOCAN ВОЗ (2022) [4], рак вульвы находится на 4-м месте по показателям распространенности во всем мире, также аналогично в Российской Федерации и Республике Казахстан (РФ и РК). Глобально ежегодно фиксируется 47 336 новых случаев (0,83 на 100 000 населения) и 18 579 смертей (0,30 на 100 000). В РФ заболеваемость рака ЖПО составляет 1,1, а смертность 0,51 на 100 000 населения. В РК заболеваемость и смертность схожи с мировыми глобальными данными: 0,92 на 100 000 и 0,34 на 100 000 соответственно. Эти данные свидетельствуют о том, что рак вульвы характеризуется низким уровнем распространенности и смертности.

К тому же, по прогнозам исследователей, если заболеваемость останется стабильной, а рост населения и старение населения продолжат увеличиваться в соответствии с последними тенденциями, то к 2040 г. во всем мире повысится уровень заболеваемости раком на 55 % по сравнению 2024 г. (приблизительно 28 млн новых случаев) [5], а к 2050 г. будет зарегистрировано более чем 35 млн новых случаев рака, что больше на 77 % [2].

Цель исследования: изучить эффективность различных способов лечения предопухолевых заболеваний вульвы с углублением на фотодинамическую терапию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен поиск литературы в базах данных Pubmed, Google Scholar, ClinicalTrial.gov, The Cochrane Library, NICE, eLIBRARY, КиберЛенинка с использованием следующих ключевых слов: лейкоплакия вульвы, крауроз вульвы, склерозирующий лишай вульвы, интраэпителиальная неоплазия вульвы, SIL вульвы высокой степени тяжести, HSIL вульвы этиология, этиология, патогенез, патогенетическое развитие, онкогенность. Критерии исключения включали отсутствие соответствия ключевым словам, низкое качество или недостаточную информацию в статьях. В итоге было проанализировано 50 статей, которые исследуют различные аспекты лечения и патогенеза предопухолевых заболеваний вульвы.

Были включены следующие типы статей на английском и русском языках: систематический обзор, метаанализ, обзор, руководство, рандомизированное контролируемое исследование, клиническое исследование. Глубина поиска составила 5 лет (с 2019 г. по июль 2024 г.).

Также были изучены общемировые статистические данные опухолей ЖПО, в особенности в Российской Федерации и Республике Казахстан.

На протяжении многих лет для обозначения заболеваний вульвы использовались разные термины, что приводило к различиям толкования клиницистами и патоморфологами. В связи с этим, в 1993 г. Международное общество по изучению болезней вульвы и влагалища (ISSVD) совместно с Международным обществом по гинекологической патологии (ISGP) разработали и внедрили новую классификацию заболеваний вульвы, основанную на патоморфологических изменениях тканей наружных ЖПО. Эта классификация, принятая и широко используемая по всему миру, включает три основные группы [6–8]:

- предопухолевые заболевания (склероатрофический лишай, плоскоклеточная гиперплазия, другие дерматозы);
- интраэпителиальная неоплазия вульвы (VIN), которая делится на VIN 1 (легкая дисплазия), VIN 2 (средняя дисплазия), VIN 3 (тяжелая дисплазия)

и рак *in situ*) и неплоскоклеточную интраэпителиальную неоплазию (болезнь Педжета, меланома *in situ*);

– инвазивный рак.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основной целью терапии является устранение зуда в гениталиях, который является серьезной проблемой для пациента. Лечение зуда вульвы можно разделить на четыре этапа: выявление основного заболевания; восстановление барьерной функции кожи; уменьшение любых воспалительных осложнений; и устранение цикла зуда психологическими методами. Бессимптомные случаи склерозирующего лишая вульвы (СЛВ) также нуждаются в лечении. Местные кортикостероиды являются золотым стандартом лечения этой группы пациентов. Используются сильнодействующие кортикостероидные мази или кремы. В соответствии с результатами клинических исследований, они облегчают симптомы почти у всех пациентов: примерно в 70 % случаев проявления полностью исчезают, а в 20 % наблюдается полное восстановление кожи [9].

Лечение лейкоплакии вульвы представляет собой значительную сложность из-за разнообразия факторов, включающих вульвовагинальный дисбиоз на фоне иммунных нарушений и отсутствие единого патогенетического подхода к терапии [10]. Нарушения микрофлоры и иммунные дисфункции поддерживают патологические процессы кератинизации, создавая риск рецидива и затрудняя восстановление эпителия. Как следствие, рецидив гиперпластической дистрофии наблюдается в 45–67 % случаев [11].

Согласно данным Европейского руководства по лечению заболеваний вульвы от 2021 г., лечение склерозирующего лишая (СЛ) включает использование ультрасильных или сильнодействующих местных стероидов (например, клобетазола пропионат, мометазона фуруат) в качестве первой линии терапии для генитального СЛ, с обязательным соблюдением режима применения. Для поддержания ремиссии эффективны проактивные мази (мометазона фуруат 0,1 %, клобетазола пропионат 0,05 %). При вторичной инфекции применяются антибактериальные и противогрибковые средства. Альтернативные методы второй линии включают топические ингибиторы кальциневрина, системные ретиноиды, фототерапию, терапию, хирургическое

вмешательство (только при сопутствующих изменениях), а также стволовые клетки и PRP плазму (низкий уровень доказательности). Хирургическое вмешательство может потребоваться для лечения спаек и рубцевания, но противопоказано при активном воспалении.

Лечение интраэпителиальной неоплазии вульвы (VIN) при HSIL включает следующие методы: хирургическое лечение остается основным выбором, однако связано с высокой частотой рецидивов и негативным влиянием на качество жизни и половую функцию. Также применяются крем имиквимод (модификатор иммунного ответа с противовирусными и противоопухолевыми свойствами) (GRADE 1B), лазерная CO²-терапия, петлевая электрохирургическая эксцизия (LEEP) и хирургическое иссечение методом холодно-плазменной коагуляции. В некоторых случаях возможно наблюдение без лечения, ожидание спонтанной регрессии. Для дифференцированной вульварной интраэпителиальной неоплазии (dVIN) предпочтительным является хирургическое иссечение методом холодно-плазменной коагуляции [12].

Согласно Бюллетеню Американского колледжа акушеров и гинекологов для начального лечения склерозирующего лишая рекомендуется использование местной кортикостероидной мази средней или высокой эффективности, таких как 0,05 % мазь с клобетазола пропионатом или 0,1 % мазь с мометазона фуруатом. Согласно рекомендациям экспертов, в частности Британской ассоциации дерматологов, клобетазол пропионат следует наносить один раз в день на ночь в течение 4 недель, затем чередовать на ночь в течение следующего месяца, а после дважды в неделю в течение 4 недель. Необходимо наблюдение через 3 месяца для оценки реакции на терапию и корректности применения препарата. Пациенты должны обращаться за медицинской помощью при появлении стойких язв или новообразований; в таких случаях важна биопсия для исключения интраэпителиальной неоплазии или инвазивного плоскоклеточного рака. Рандомизированное исследование 27 пациентов со склерозирующим лишаем показало, что двукратное еженедельное применение 0,1 % мази мометазона фуруата в течение 56 недель эффективно предотвращает рецидивы без побочных эффектов [13]. Проспективное когортное исследование с участием 507 пациентов, наблюдавшихся не менее 2 лет, продемонстрировало, что соблюдение

режима длительной терапии кортикостероидами (определяемое как «постоянное» или «в большинстве случаев») значительно превосходит частичное соблюдение по контролю симптомов (93,3 % против 58,0 %; $p < 0,001$), предотвращению спаек и рубцевания (3,4 % против 40,0 %; $p < 0,001$) и снижению распространенности рака вульвы (0 % против 4,7 %; $p < 0,001$) [14].

Исследование Gallio N. и соавт. (2024) выявило высокий риск развития как первичной, так и рецидивирующей плоскоклеточной карциномы вульвы у пациенток с dVIN. Было рекомендовано оптимизировать раннее выявление заболеваний, длительное наблюдение и адекватное местное лечение ультрапотентными кортикостероидами [15].

Также исследование, проведенное Pora A. и соавт. (2024), показывает, что сильнодействующие местные кортикостероиды в настоящее время широко признаны наиболее эффективным методом лечения для достижения ремиссии при СЛВ. Но с учетом потенциальных осложнений долгосрочного лечения, понимание эволюции СЛВ в период полового созревания становится особенно важным для определения необходимости агрессивных или более консервативных терапевтических вмешательств. Новые методы лечения СЛВ, включая PRP (плазму, обогащенную тромбоцитами), терапию стволовыми клетками и лазерную терапию на энергетической основе, такие как фракционный углекислотный лазер (CO_2) и лазер на иттрий-алюминиевом гранате, допированном неодимом (Nd-YAG), исследуются для выявления более эффективных вариантов, чем сильнодействующие местные кортикостероиды. В настоящее время применение мази клобетазол 0,05 % на ежедневной основе в течение 4–12 недель является золотым стандартом для лечения СЛВ [16].

В последние годы появляется все больше данных относительно эффективности использования PRP в различных областях медицины [17]. Основой действия различных разновидностей PRP является высвобождение биологически активных факторов из α -гранул тромбоцитов. Определенный вклад в действие PRP также вносят содержащиеся в некоторых ее разновидностях лейкоциты и фибрин, а также прочие компоненты (например, гиалуроновая кислота). Активированная PRP обладает большей биологической активностью по сравнению с неактивированной. Препараты PRP широко используются в области травматологии,

косметологии и трихологии, хирургии и проктологии, гинекологии и урологии [18, 19]. Метод основан на заборе 10–20 мл собственной цельной крови пациента, которая помещается в специализированную пробирку и подвергается центрифугированию для получения обогащенной тромбоцитами плазмы. Несколько миллилитров этой обогащенной плазмы вводятся в поврежденную ткань, где она способствует ускорению процесса восстановления и регенерации клеток. Существует несколько типов пробирок для препаратов PRP: пробирка, предназначенная для получения аутологичной плазмы, богатой тромбоцитами, с пролонгированной дегрануляцией тромбоцитов, что обеспечивает максимальный эффект регенерации тканей; пробирка, предназначенная для получения аутологичного тромбино-фибринового геля, который служит объемным матриксом и активатором дегрануляции факторов роста тромбоцитов, образующихся в указанной ранее пробирке; пробирка для получения запатентованной комбинации гиалуроновой кислоты и плазмы, обогащенной тромбоцитами [20]. Введение плазмы периодическими курсами демонстрирует устойчивый положительный эффект даже у тех женщин, для которых стандартная терапия глюкокортикоидами оказалась неэффективной [21].

В литературе описаны клинические случаи улучшения гистологической картины и показателей индекса женской сексуальной функции после плазмотерапии [22–24]. В исследовании Behnia-Willison F. и соавт. ($n = 28$) пациентки с СЛВ, не поддающиеся стероидной терапии, получали инъекции PRP 3 раза с интервалом 4–6 недель и повторно через год во все пораженные участки вульвы. У пациенток наблюдались клинические улучшения, включая уменьшение размеров поражений, у 28,6 % из них наблюдалось полное исчезновение поражений после курса PRP-терапии. Автор исследования заключил, что инъекции PRP можно рассматривать как эффективный метод лечения СЛВ [25]. Хотя использование препаратов PRP обычно эффективно и безопасно, есть ряд противопоказаний, при которых следует проявлять осторожность. Они включают тромбоцитопению, септицемию, синдром дисфункции тромбоцитов и экзогенных заболеваний, гипофибриногемию, системные заболевания соединительной ткани, анемию, также использование кортикостероидов или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) до процедуры [18].

Согласно исследованиям, на фоне проводимой лазерной терапии у пациенток наблюдался значительный регресс жалоб, связанных с дистрофическими заболеваниями вульвы, к тому же отмечалось повышение степени удовлетворенности качеством сексуальной жизни. Пациентки контрольной группы, применявшие локальные глюкокортикостероиды, отмечали возобновление симптомов зуда в области вульвы, что потребовало продолжения поддерживающей терапии до 6 мес. и указывало на кратковременный эффект глюкокортикостероидов [26, 27].

Фотодинамическая терапия (ФДТ) является рекомендованным методом лечения предопухолевых заболеваний вульвы [28–30]. Механизм ФДТ основан на использовании фотосенсибилизаторов в сочетании с видимым светом определенной длины волны для получения кислорода и свободных радикалов, что приводит к апоптозу и некрозу клеток в области поражения, не затрагивая окружающие нормальные ткани и клетки [31–33].

Исследования показывают, что ФДТ может облегчить клинические симптомы и признаки, такие как зуд и потеря эластичности кожи, путем улучшения микроциркуляции в очагах поражения, регулирования местной клеточной иммунной функции, стимуляции активности фибробластов и синтеза коллагена I и III типов [34, 35].

Также некоторые исследователи отмечают, что применение куркумина с ФДТ может стать многообещающей терапией при лечении поражений вульвы, приведя к гибели только клеток, подвергнутых облучению [36, 37], так как куркумин является природным биоактивным соединением с противоопухолевыми свойствами. Использование наночастиц, содержащих куркумин, может обеспечить лучшую эффективность этого соединения в терапии, потому что они достигают хорошей биосовместимости и не проявляют цитотоксичности [38, 39].

Кроме того, имеются доклинические исследования для потенциального использования других типов молекул в ФДТ, которые способны разрушать предраковые и раковые клетки [40, 41]: индоцианиновый зеленый (ICG) [42], метиленовый синий краситель [43], фталоцианин цинка, другие производные хлорофилла, кроме хлорина Е6 [44], метиловый фиолетовый (метилфиолет) [45], бактериохлорины [46], фуллерены [47, 48], молекулы ксантена (эозин и эритрозин) [49].

На фоне применения ФДТ у 95 % пациенток наблюдалась полная клиническая ремиссия, подтвер-

жденная цитологическими и морфологическими исследованиями. Это свидетельствует о высокой эффективности ФДТ как органосохраняющего метода лечения, который обладает минимальным уровнем побочных эффектов.

Maździarz A. (2019) применял 5 % аминолевулиновую кислоту (5-АЛК) с 2 % диметилсульфоксид, делая 10 процедур с недельным интервалом, что привело к частичной ремиссии и отрицательным результатам на ДНК вируса папилломы человека (ВПЧ) у 50 % пациентов. Li Z. и соавт. (2020) использовали 20 % 5-АЛК с меньшим числом процедур (4–9), что дало значительное уменьшение симптомов у 92,31 % пациентов, хотя рецидивы наблюдались у 20 %. Zhang F. и соавт. (2021) и Zielińska A. и соавт. (2021) применяли разные концентрации 5-АЛК и режимы процедур. Zhang F. и соавт. наблюдали значительное уменьшение поражений у 56,6 % пациенток и улучшение гистологических результатов. Zielińska A. и соавт. зафиксировали клиническую ремиссию у 75,3 % пациентов, но гистопатологическая ремиссия была низкой (2,7 %). Во всех исследованиях отмечены осложнения, такие как боль и жжение, которые варьировались по степени выраженности и продолжительности. Участники исследований, как правило, испытывали кратковременный дискомфорт, такой как боль и жжение в течение нескольких дней после процедур, а также парестезию, эритему и отек.

Zhou M. и соавт. (2023) отмечают, что фотодинамическая терапия с 5-аминолевулиновой кислотой (ALA-PDT) продемонстрировала такую же клиническую эффективность, как и хирургическое вмешательство при лечении SIL вульвы, но с более мягкими побочными эффектами и сохранением целостности структуры вульвы. В проспективном исследовании Han Q. и соавт. (2022) наблюдаются случаи рецидива, что указывает на необходимость длительного наблюдения и возможное повторное лечение для достижения лучшего клиренса ВПЧ. Также в исследованиях сообщается о различных осложнениях, включая зуд и небольшую боль. Эти данные свидетельствуют о высоком потенциале 5-ALA терапии в лечении VIN, но подчеркивают важность дальнейшего мониторинга и управления возможными осложнениями и рецидивами.

В недавнем исследовании Авин М. и Гомберг М. А. (2024) сравнили эффективность лечения пациенток, страдающих инволютивными изменениями вульвы, с применением ФДТ и ФДТ комбинированную с PRP плазмотерапией. В результате,

статистически значимой разницы в эффективности влияния на качество жизни выявлено не было ($p = 0,07$), однако комбинирование ФДТ с PRP показало значительное уменьшение таких проявлений, как жжение и сухость, при этом побочных эффектов не наблюдалось ($p < 0,001$), что в дальнейшем позитивно повлияло на физическую активность, психоэмоциональное состояние и сексуальную жизнь пациенток [50, 51].

Также одним из основополагающих инструментов в современной терапии предраковых состояний и рака, ассоциированных с ВПЧ, является антимикробная фотодинамическая терапия (aPDT), в частности, благодаря расширяющейся универсальности фотосенсибилизаторов и многочисленным возможностям комбинирования aPDT с другими антимикробными методами лечения для борьбы с локализованными инфекциями. Так, aPDT и ее многочисленные терапевтические комбинации могут стать передовым рутинным методом лечения для борьбы с микроорганизмами [52].

Еще одним методом лечения инволютивных и дистрофических процессов ЖПО является озонобактериофаготерапия, которая согласно данным авторов способствовала восстановлению экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону в железах и строме эндометрия [53].

Кроме того, ученые из России отмечают, что в терапии предраковых состояний вульвы очень важен фактор психоэмоционального состояния женщин, при лечении которого эффективны поддерживающая и когнитивно-поведенческая терапия, а также методы отвлечения от негативных внутренних ощущений. Аутогенная тренировка совместно с медитацией могут способствовать улучшению эмоционального фона. Полезной может быть парная терапия, которая включает обсуждение сексуальных проблем и страхов с партнером.

Кроме того, важно проводить обучающие беседы, которые помогают повысить приверженность лечению, так как рекомендации врача могут замедлить прогрессирование заболевания и улучшить состояние пациенток [54].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение предопухолевых заболеваний вульвы охватывает широкий спектр методов и инструментов, однако применение кортикостероидов местного действия остается золотым стандартом терапии. В последние годы ФДТ зарекомендовала себя как перспективный метод лечения, демонстрируя значительный потенциал в борьбе с предопухолевыми состояниями вульвы.

Существующие исследования показывают, что ФДТ может обеспечивать высокую эффективность в регрессии заболевания и клиренсе ВПЧ, а также способствовать снижению рецидивов. Несмотря на положительные результаты, имеется необходимость дальнейшего изучения и публикации современных рандомизированных клинических исследований и систематических обзоров, которые могли бы обеспечить более обширную и надежную оценку эффективности ФДТ в лечении предраковых состояний вульвы.

Для улучшения понимания и оптимизации процесса лечения предраковых состояний вульвы рекомендуется провести исследования, направленные на изучение комбинированных методов лечения, которые, по некоторым данным, могут привести к улучшению результатов терапии, уменьшению рецидивов и снижению риска осложнений. Исследования комбинированных подходов позволят определить наиболее эффективные стратегии и оптимальные схемы лечения с учетом индивидуальных особенностей пациентов.

Список источников

1. Rafael TS, Rotman J, Brouwer OR, van der Poel HG, Mom CH, Kenter GG, et al. Immunotherapeutic Approaches for the Treatment of HPV-Associated (Pre-)Cancer of the Cervix, Vulva and Penis. *J Clin Med*. 2022 Feb 19;11(4):1101. <https://doi.org/10.3390/jcm11041101>
2. World Health Organization (WHO). Global cancer burden growing, amidst mounting need for services. Доступно по: <https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing-amidst-mounting-need-for-services>. Дата обращения: 12.05.2025
3. Sun K, Han B, Zeng H, Wang S, Li L, Chen R, et al. Incidence and Mortality of Cancers in Female Genital Organs - China, 2022. *China CDC Wkly*. 2024 Mar 8;6(10):195–202. <https://doi.org/10.46234/ccdcw2024.040>

4. World Health Organization (WHO). Mortality, Females, in 2022 Kazakhstan. Доступно по: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/tables?mode=cancer&sexes=2&group_populations=1&multiple_populations=1&types=1&populations=398. Дата обращения: 12.05.2025
5. Cancer Research UK. Worldwide cancer incidence statistics. Доступно по: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/worldwide-cancer/incidence#heading-One>. Дата обращения: 12.05.2025
6. Левченко В. С., Камаев И. А., Ананьин С. А., Гребеникина Е. В., Илларионова Н. А., Королева Е. Н. Возможности фотодинамической терапии в лечении предрака и рака вульвы, рецидива рака вульвы. Поволжский онкологический вестник. 2019;10(1):67–70. EDN: WMPUIA
7. Yordanov A, Tantchev L, Kostov S, Slavchev S, Strashilov S, Vasileva P. Vulvar leukoplakia: therapeutic options. *Prz Menopauzalny*. 2020 Sep;19(3):135–139. <https://doi.org/10.5114/pm.2020.99570>
8. Cohen PA, Anderson L, Eva L, Scurry J. Clinical and molecular classification of vulvar squamous pre-cancers. *Int J Gynecol Cancer*. 2019 May;29(4):821–828. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2018-000135>
9. Доброхотова Ю. Э., Кононова И. Н., Мандрыкина Ж. А., Семиошина О. Е., Шмакова Н. А. Значение противовирусной терапии в комплексном лечении дистрофических заболеваний вульвы. Актуальные вопросы женского здоровья. 2023;(1):8–12. https://doi.org/10.46393/2713122X_2023_1_8, EDN: LBXQAK
10. Жаров А. В., Колесникова Е. В., Пенжоян Г. А. Проблемы диагностики и лечения больных с фоновыми процессами и опухолевой патологией вульвы. Кубанский научный медицинский вестник. 2018;25(6):78–82. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-6-78-82>, EDN: YRNBPF
11. Van der Meijden WI, Boffa MJ, Ter Harmsel B, Kirtschig G, Lewis F, Moyal-Barracco M, et al. 2021 European guideline for the management of vulval conditions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Jul;36(7):952–972. <https://doi.org/10.1111/jdv.18102>
12. Virgili A, Minghetti S, Borghi A, Corazza M. Proactive maintenance therapy with a topical corticosteroid for vulvar lichen sclerosis: preliminary results of a randomized study. *Br J Dermatol*. 2013 Jun;168(6):1316–1324. <https://doi.org/10.1111/bjd.12273>
13. Lee A, Bradford J, Fischer G. Long-term Management of Adult Vulvar Lichen Sclerosus: A Prospective Cohort Study of 507 Women. *JAMA Dermatol*. 2015 Oct;151(10):1061–1067. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.0643>
14. Gallio N, Preti M, Jones RW, Borella F, Woelber L, Bertero L, et al. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia long-term follow up and prognostic factors: An analysis of a large historical cohort. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2024 Jun;103(6):1175–1182. <https://doi.org/10.1111/aogs.14814>
15. Popa A, Dumitrascu MC, Petca A, Petca RC, Sandru F. Vulvar Lichen Sclerosus: Navigating Sex Hormone Dynamics and Pioneering Personalized Treatment Paradigm. *J Pers Med*. 2024 Jan 8;14(1):76. <https://doi.org/10.3390/jpm14010076>
16. Медведев В. Л., Коган М. И., Михайлов И. В., Лепетунов С. Н. Аутологичная плазма обогащённая тромбоцитами: что это и для чего? Вестник урологии. 2020;8(2):67–77. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-2-67-77>, EDN: OIADYL
17. Ерашов П. А., Денисенко В. Л. Обогащенная тромбоцитами плазма (PRP). Ее классификация, получение и использование в медицине на современном этапе (обзор). Вестник ВГМУ. 2022;21(6):18–28. <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.6.18>
18. Mastrogiacomo M, Nardini M, Collina MC, Di Campli C, Filaci G, Cancedda R, et al. Innovative Cell and Platelet Rich Plasma Therapies for Diabetic Foot Ulcer Treatment: The Allogeneic Approach. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022;10:869408. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.869408>
19. Иванова Е. В., Созаева Л. Г. Лечебные эффекты PRP-терапии в лечении атрофического вагинита и склероатрофического лишая вульвы. *Consilium Medicum*. 2019;21(6):77–80. <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.6.190430>, EDN: ACFWKF
20. Dawood AS, Salem HA. Current clinical applications of platelet-rich plasma in various gynecological disorders: An appraisal of theory and practice. *Clin Exp Reprod Med*. 2018 Jun;45(2):67–74. <https://doi.org/10.5653/cerm.2018.45.2.67>
21. Goldstein AT, Mitchell L, Govind V, Heller D. A randomized double-blind placebo-controlled trial of autologous platelet-rich plasma intradermal injections for the treatment of vulvar lichen sclerosis. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jun;80(6):1788–1789. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.12.060>
22. Goldstein AT, King M, Runels C, Gloth M, Pfau R. Intradermal injection of autologous platelet-rich plasma for the treatment of vulvar lichen sclerosis. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Jan;76(1):158–160. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.07.037>

23. Баранов А. А., Плакида А. В., Намазова-Баранова Л. С., Семёнов М. А., Илюшина О. В., Гурецкий Е. В. и др. Анализ экономического и социально-демографического бремени ВПЧ-ассоциированных заболеваний и экономической эффективности вакцинации против ВПЧ в России. *Педиатрическая фармакология*. 2019;16(2):101–110. <https://doi.org/10.15690/pf.v16i2.2007>, EDN: ZSVTGH
24. Behnia-Willison F, Pour NR, Mohamadi B, Willison N, Rock M, Holten IW, et al. Use of Platelet-rich Plasma for Vulvovaginal Autoimmune Conditions Like Lichen Sclerosus. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2016 Nov;4(11):e1124. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000001124>
25. Аполихина И. А., Соколова А. В., Балашов И. С., Чернуха Л. В., Ермакова Е. И. Лечение склерозирующего лишена вульвы фракционным CO₂-лазером: проспективное клиническое исследование. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2020;8(2(28)):48–58. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2020-12004>, EDN: KOXLAO
26. Доброхотова Ю. Э., Азимова А. Ю., Боровкова Е. И., Ильина И. Ю., Ибрагимова Д. М., Гришин И. И. и др. Применение неодимового лазера в лечении дистрофических заболеваний вульвы. *РМЖ «Мать и дитя»*. 2023;6(2):138–144. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-2-138-144>, EDN: UNIUPK
27. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021, 252 с.
28. Филоненко Е. В., Трушина О. И., Новикова Е. Г., Зароченцева Н. В., Ровинская О. В., Иванова-Радкевич В. И. и др. Фотодинамическая терапия в лечении интраэпителиальных неоплазий шейки матки, вульвы и влагиалища. *Biomedical Photonics*. 2020;9(4):31–39. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2020-9-4-31-39>, EDN: LYSKCC
29. Логинова Ю. Г., Морятов А. А., Каганов О. И. Опыт применения фотодинамической терапии заболеваний женских половых органов. *Вопросы онкологии*. 2022;68(3S):233. EDN: QCDPMY
30. Kwiatkowski S, Knap B, Przystupski D, Saczko J, Kędzińska E, Knap-Czop K, et al. Photodynamic therapy - mechanisms, photosensitizers and combinations. *Biomed Pharmacother*. 2018 Oct;106:1098–1107. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.049>
31. Allegra A, Pioggia G, Tonacci A, Musolino C, Gangemi S. Oxidative Stress and Photodynamic Therapy of Skin Cancers: Mechanisms, Challenges and Promising Developments. *Antioxidants (Basel)*. 2020 May 22;9(5):448. <https://doi.org/10.3390/antiox9050448>
32. Shanazarov N, Bariyeva G, Avdeyev A, Albayev R, Kisikova S, Zinchenko S, et al. Evaluation of the effectiveness and safety of photodynamic therapy in the treatment of precancerous diseases of the cervix (neoplasia) associated with the human papillomavirus: A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2024 Feb;45:103925. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2023.103925>, EDN: YQUKZP
33. Sharova A, Farrakhova D, Slovokhodov E, Arakelov S, Zykov A, Sarantsev A, et al. Evaluation of vulvar leukoplakia photodynamic therapy efficiency by fluorescent diagnostics method with local «Alasens®» photosensitizer application. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2019 Sep;27:105–110. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.05.018>, EDN: MEVXMN
34. Gunaydin G, Gedik ME, Ayan S. Photodynamic Therapy-Current Limitations and Novel Approaches. *Front Chem*. 2021;9:691697. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.691697>
35. Bonfim CM do, Monteleoni LF, Calmon M de F, Cândido NM, Provazzi PJS, Lino V de S, et al. Antiviral activity of curcumin-nanoemulsion associated with photodynamic therapy in vulvar cell lines transducing different variants of HPV-16. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2020 Dec;48(1):515–524. <https://doi.org/10.1080/21691401.2020.1725023>
36. Шаназаров Н. Л., Бариева Г. Ж., Мусин Н. М., Албаев Р. К., Калиев А. А., Изтлеуов Е. М. и др. Фотодинамическая терапия рака шейки матки: обзор литературы. *Онкология и Радиология Казахстана*. 2023;(4(70)):56–63. <https://doi.org/10.52532/2521-6414-2023-4-70-56-63>, EDN: NWNJWE
37. De Matos RPA, Calmon MF, Amantino CF, Villa LL, Primo FL, Tedesco AC, et al. Effect of Curcumin-Nanoemulsion Associated with Photodynamic Therapy in Cervical Carcinoma Cell Lines. *Biomed Res Int*. 2018;2018:4057959. <https://doi.org/10.1155/2018/4057959>
38. Chan BCL, Dharmaratne P, Wang B, Lau KM, Lee CC, Cheung DWS, et al. Hypericin and Pheophorbide a Mediated Photodynamic Therapy Fighting MRSA Wound Infections: A Translational Study from In Vitro to In Vivo. *Pharmaceutics*. 2021 Sep 3;13(9):1399. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13091399>
39. Abrahamse H, Hamblin MR. New photosensitizers for photodynamic therapy. *Biochem J*. 2016 Feb 15;473(4):347–364. <https://doi.org/10.1042/BJ20150942>

40. 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 Mar;17:48–55. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2016.10.002>
41. Yu J, Hsu CH, Huang CC, Chang PY. Development of therapeutic Au-methylene blue nanoparticles for targeted photodynamic therapy of cervical cancer cells. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2015 Jan 14;7(1):432–441. <https://doi.org/10.1021/am5064298>
42. Alam MB, Minocha T, Yadav SK, Parmar AS. Therapeutic Potential of Chlorophyll Functionalized Carbon Quantum Dots against Cervical Cancer. *ChemistrySelect.* 2022 Dec 27;7(48):e202204562. <https://doi.org/10.1002/slct.202204562>
43. Kiriyanthan RM, Sharmili SA, Balaji R, Jayashree S, Mahboob S, Al-Ghanim KA, et al. Photocatalytic, antiproliferative and antimicrobial properties of copper nanoparticles synthesized using Manilkara zapota leaf extract: A photodynamic approach. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2020 Dec;32:102058. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.102058>
44. Pratavieira S, Uliana MP, Dos Santos Lopes NS, Donatoni MC, Linares DR, de Freitas Anibal F, et al. Photodynamic therapy with a new bacteriochlorin derivative: Characterization and in vitro studies. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2021 Jun;34:102251. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2021.102251>
45. Hamblin MR. Fullerenes as photosensitizers in photodynamic therapy: pros and cons. *Photochem Photobiol Sci.* 2018 Nov 1;17(11):1515–1533. <https://doi.org/10.1039/c8pp00195b>
46. Huang YY, Sharma SK, Yin R, Agrawal T, Chiang LY, Hamblin MR. Functionalized fullerenes in photodynamic therapy. *J Biomed Nanotechnol.* 2014 Sep;10(9):1918–1936. <https://doi.org/10.1166/jbn.2014.1963>
47. Navasconi TR, Dos Reis VN, Freitas CF, Pereira PC de S, Caetano W, Hioka N, et al. Photodynamic Therapy With Bengal Rose and Derivatives Against *Leishmania amazonensis*. *J Lasers Med Sci.* 2017;8(1):46–50. <https://doi.org/10.15171/jlms.2017.09>
48. Солопова А. Г., Целовальникова Е. В., Москвичёва В. С., Блбулян Т. А., Шкода А. С., Макацария А. Д. Фоновые и предраковые процессы вульвы и влагалища: этиопатогенез, диагностика и лечение. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2018;12(4):52–61. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2018.12.4.052-061>, EDN: YXKINF
49. Гребенкина Е. В., Гамаюнов С. В., Оноприенко О. В., Илларионова Н. А., Денисенко А. Н., Калугина Р. Р. и др. Фотодинамическая терапия заболеваний вульвы. *Российский биотерапевтический журнал.* 2012;11(2):13a. EDN: PXJVUL
50. Авин М., Гомберг М. А. Оценка эффективности сочетанного применения ipI- фотодинамической терапии и плазмы, обогащенной тромбоцитами, у пациентов с инволютивными изменениями вульвы. *Курортная медицина.* 2024;(1):19–25. https://doi.org/10.24412/2304-0343-2024_1_19, EDN: RHJQXH
51. Youf R, Müller M, Balasini A, Thétiot F, Müller M, Hascoët A, et al. Antimicrobial Photodynamic Therapy: Latest Developments with a Focus on Combinatory Strategies. *Pharmaceutics.* 2021 Nov 24;13(12):1995. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13121995>
52. Almeida A, Faustino MAF, Neves MGPMS. Antimicrobial Photodynamic Therapy in the Control of COVID-19. *Antibiotics (Basel).* 2020 Jun 11;9(6):320. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9060320>
53. Гречканев Г. О., Котова Т. В., Мотовилова Т. М., Райкова А. А., Крупинова Д. С., Никишов Н. Н. и др. Озонотерапия в комплексном лечении инволютивно-дистрофических процессов женской половой сферы – опыт и перспективы. *Биорадикалы и антиоксиданты.* 2020;7(3):118–131.
54. Солопова А., Идрисова Л., Пятенко Е., Москвичева А. Современное ведение больных краурозом вульвы. *Врач.* 2018;(12):27–29. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-12-06>, EDN: YQOQIH

Информация об авторах:

Шаназаров Насрулла Абдуллаевич ✉ – д.м.н., профессор заместитель директора по стратегическому развитию, науке и образованию, РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан» на ПХВ, г. Астана, Республика Казахстан
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2976-259X>, SPIN: 6224-3395, AuthorID: 633414, ResearcherID: A-9433-2019, Scopus Author ID: 57207467603

Зинченко Сергей Викторович – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой хирургии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9306-3507>, SPIN: 5381-4389, AuthorID: 905414, ResearcherID: S-9423-2018, Scopus Author ID: 35363234100

Кисикова Сауле Дюсебековна – д.м.н., советник директора, РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан» на ПХВ, г. Астана, Республика Казахстан
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4584-9342>

Алчимбаева Макпал Аскарровна – ведущий специалист отдела оценки технологий здравоохранения и стратегического развития, РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан» на ПХВ, г. Астана, Республика Казахстан
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3086-5465>

Сейтбекова Калдыгуль Сейтбековна – врач гинеколог центра ФДТ, РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан» на ПХВ, г. Астана, Республика Казахстан
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4570-0571>, ResearcherID: LWN-5765-2024

Галиев Ильфат Зульфатович – старший преподаватель кафедры хирургии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8926-8799>

Ибрагим Махаббат Ибрагимкызы – доктор-психиатр, Медицинский центр «Айя», г. Астана, Республика Казахстан

Вклад авторов:

Шаназаров Н. А., Зинченко С. В., Алчимбаева М. А. – разработка концепции и дизайна исследования;
Шаназаров Н. А., Кисикова С. Д., Сейтбекова К. С. – сбор материала;
Алчимбаева М. А. – статистическая обработка данных;
Шаназаров Н. А., Алчимбаева М. А., Кисикова С. Д. – анализ полученных данных;
Сейтбекова К. С., Галиев И. З. – подготовка текста;
Шаназаров Н. А., Алчимбаева М. А. – редактирование;
Шаназаров Н. А., Ибрагим М. И., Алчимбаева М. А. – общая ответственность.