

DOI: 10.21870/0131-3878-2020-29-1-154-161

УДК 615.831:618.177:618.14-002

## Фотодинамическая репаративная регенерация эндометрия при бесплодии, обусловленном хроническим эндометритом

Кацалап С.Н., Серебrenникова К.Г., Арутюнян Н.А., Алёхин А.И.

Центральная клиническая больница РАН, Москва

Целью фотодинамической терапии (ФДТ), проводимой по классическому протоколу, является девитализация высокопролиферативных тканей. В настоящее время ФДТ находит применение, главным образом, в лечении некоторых локализаций злокачественных новообразований. При этом пакет основных параметров и условий, необходимых для успешного лечения злокачественных опухолей, включает дозировку фотосенсибилизатора (1,0-1,5 мг/кг для производных хлорина Е6), временной интервал, необходимый для накопления фотосенсибилизатора в опухоли (2-3 ч) и плотность энергии лазерного излучения (не менее 150 Дж/см<sup>2</sup>). Принципиально иные возможности метода ФДТ могут быть реализованы в результате изменения параметров лазерного излучения, дозировки и метода введения фотосенсибилизатора. В частности, снижение плотности энергии в сочетании со снижением показателя плотности мощности лазерного излучения позволяют получить эффект фоторегенерации некоторых тканей. Нами была изучена способность эндометрия к репаративной регенерации после внутрисполостной ФДТ при бесплодии, обусловленном хроническим эндометритом. В качестве фотосенсибилизатора использовали «Фотодитазин». ФДТ проводили во вторую фазу менструального цикла при помощи внутриматочного оптоволоконного диффузора баллонного типа («КОВБ-660»). Результаты гистологического и иммуногистохимического исследований свидетельствуют о восстановлении морфофункционального состояния эндометрия в сроки до 30 дней после лечения. ФДТ с внутрисполостной техникой введения «Фотодитазина» является малоинвазивным методом лечения и может применяться в амбулаторных условиях без анестезиологического пособия. Отсутствие осложнений и побочных эффектов при внутрисполостной ФДТ свидетельствует о безопасности метода.

**Ключевые слова:** фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, фоторегенерация, плотность энергии, бесплодие, хронический эндометрит, регенерация, эндометрий, внутриматочный оптоволоконный диффузор баллонного типа, регенеративная медицина.

### Введение

В настоящее время всё большее распространение в клинической практике находит метод фотодинамической терапии (ФДТ), основанный на способности ряда лекарственных препаратов – фотосенсибилизаторов – селективно накапливаться и удерживаться в клетках злокачественных опухолей, высокопролиферативных тканях и ряде микроорганизмов. В присутствии молекулярного кислорода и при лазерном облучении в биологических тканях генерируются синглетный кислород, свободные радикалы и активные формы кислорода (АФК), повреждающие биоткани и вызывающие гибель клеток. Благодаря этому метод ФДТ с успехом применяется в различных областях медицины [1].

Классический протокол ФДТ, используемый при лечении злокачественных опухолей, предусматривает введение определённого количества (дозы) фотосенсибилизатора, проведение лазерного воздействия с определёнными физическими параметрами излучения, а также соблюдение временного интервала между введением фотосенсибилизатора и лазерным облучением. В частности, при применении фотосенсибилизатора хлоринового ряда рекомендуемая доза при внутривенном введении составляет около 1 мг/кг, плотность энергии, подводимой к

Кацалап С.Н.\* – ст. науч. сотр., к.м.н.; Серебrenникова К.Г. – науч. рук. по акушерству и гинекологии, д.м.н., проф.; Арутюнян Н.А. – науч. сотр., к.м.н.; Алёхин А.И. – зам. гл. врача, д.м.н., проф. ЦКБ РАН.

\*Контакты: 117593, Москва, Литовский бульвар, 1А. Тел.: 8-909-675-80-93, e-mail: katsalap20061@gmail.com.

патологическому очагу, – не менее 150-200 Дж/см<sup>2</sup> при 2-3-часовом интервале между введением фотосенсибилизатора и сеансом лазерного облучения. Ожидаемым результатом ФДТ по классическому протоколу является гибель опухолевых клеток и разрушение опухоли в результате прямого и опосредованного фотохимического эффекта, в связи с чем классический протокол можно назвать разрушающим.

Одним из вариантов дальнейшего развития метода ФДТ является расширение показаний к использованию ФДТ, в том числе с изменением в сторону уменьшения таких параметров, как доза фотосенсибилизатора, продолжительность экспозиции его в тканях и плотность энергии лазерного излучения. В частности, исследования, проводимые в последние 10-15 лет, показали, что 3-5-кратное снижение показателя плотности энергии, по сравнению с обычно используемым при лечении злокачественных опухолей, приводит к снижению количества повреждающих клетки и ткани факторов и способствует стимуляции репаративных процессов и регенерации тканей и органов [2, 3]. В настоящее время фотодинамическая стимуляция регенерации применяется в медицинской практике при лечении возрастных изменений кожи, длительно незаживающих ран, а также в фундаментальных научных исследованиях [4-7]. При этом, было установлено, что показатель плотности энергии, необходимый для реализации процесса регенерации кожи, составляет в среднем 37 Дж/см<sup>2</sup> [8]. Механизм фотодинамической биостимуляции тканей состоит в ускорении переноса электронов между окислительно-восстановительными парами в некоторых участках дыхательной цепи митохондрий, а также в образовании небольших количеств АФК, вызванном поглощением фотонов, главным образом, цитохром с-оксидазой, молекулой фотоакцептора в митохондриях, активации синтеза АТФ и клеточной пролиферации [9].

Исследования эффективности ФДТ при патологии эндометрия проводятся с 90-х годов XX века. В том числе, в эксперименте на опытных животных, на культурах тканей и клеток эндометрия человека и в клинической гинекологии.

В настоящее время стали известны основные закономерности накопления и распределения фотосенсибилизаторов в тканях матки, временные интервалы, необходимые для оптимального накопления фотосенсибилизаторов в эндометрии, и эффективные физические параметры лазерного излучения, необходимые для реализации эффекта ФДТ. В частности, было показано, что максимальное накопление 5-аминолевулиновой кислоты в эндометрии имеет место спустя 3 ч после введения фотосенсибилизатора в полость матки. При этом, уровень флуоресценции железистого эпителия значительно (в соотношении 4:1) превышал аналогичные показатели стромы и миометрия во всех исследованиях, что свидетельствует об избирательном накоплении фотосенсибилизатора, а гистологические исследования выявили стойкое разрушение эпителия с минимальной регенерацией [10].

Gannon et al. (1997) провели ФДТ 30 пациенткам с дисфункциональными маточными кровотечениями, используя внутриматочное введение 5-аминолевулиновой кислоты в качестве фотосенсибилизатора. Лазерное облучение осуществлялось через внутриматочный балонный световод. Плотность энергии составила 50 Дж/см<sup>2</sup> при плотности мощности не более 0,03 Вт/см<sup>2</sup> [11].

Клинические аспекты ФДТ гиперплазии эндометрия с фотосенсибилизатором хлоринового ряда «Фотодитазином» (доза фотосенсибилизатора, временные интервалы накопления в эндометрии, физические параметры лазерного излучения и пр.) наиболее полно представлены в исследованиях под руководством проф. А.З. Хашукоевой [12]. В частности, было установлено, что для фотодинамической абляции эндометрия необходимо обеспечить плотность энергии от 150 до 300 Дж/см<sup>2</sup> при внутривенном введении фотодитазина в дозе от 1,0 до 1,5 мг/кг. Полная клиническая ремиссия по данным аспирационной биопсии в сроки до 24 месяцев отмечена у

88,3% пациенток. Гистероскопическая картина была представлена атрофией эндометрия на фоне отсутствия облитерации полости матки. Отсутствие осложнений, методическая простота исполнения позволили проводить фотодинамическую терапию гиперпластических процессов эндометрия в амбулаторных условиях [13].

Понятие регенерации в большинстве случаев относится к пролиферации клеток и тканей, которые призваны заменить утраченные структуры. Ткани с высокой пролиферативной способностью могут постоянно обновляться после потери или повреждения, как это происходит в кровеносной системе, в эпителии кожи и желудочно-кишечного тракта. Однако, это возможно только в том случае, если стволовые клетки этих тканей не повреждены [14].

В настоящее время для решения задач восстановления утраченных биологических тканей и их функционального состояния сформирована открытая междисциплинарная область исследований (так называемая регенеративная медицина), охватывающая множество различных аспектов, в том числе – исследование различных факторов, стимулирующих регенерацию. Одним из таких факторов является световое воздействие [15]. В частности, под термином «фоторегенерация» понимают регенерацию, происходящую при непосредственном влиянии только света или сочетания света и фотоактивных соединений (в т.ч. ФДТ) для восстановления утраченных структур. Фоторегенерация в основном применяется при восстановлении тканей в процессе заживления ран. Но этот принцип может быть использован для регенерации при фотоповреждении кожи, лечения угревой болезни и других заболеваний кожи, а также для антивозрастной терапии [15]. Важная роль в поддержании структуры ткани, обеспечении транспорта химических веществ и регенерации принадлежит компонентам внеклеточного матрикса (ВКМ): белков, факторов роста, ферментов и их ингибиторов и др. Как показали исследования, при хроническом эндометрите имеет место дисбаланс факторов роста, протеаз и антипротеаз, который, вероятно, служит причиной ремоделирования слизистой оболочки матки с прогрессированием коллагеногенеза и атрофии железистого аппарата, что может явиться одним из факторов развития невынашивания беременности [16]. Регенерация ткани и восстановление её функциональной активности во многом обеспечиваются нормально функционирующими клетками ВКМ – фибробластами и макрофагами, которые продуцируют необходимые факторы роста, цитокины и хемокины [14].

Wyss et al. (1996) впервые изучали процесс регенерации эндометрия кролика после ФДТ с 5-аминоленулиновой кислотой. Было установлено, что при плотности энергии от 40 до 80 Дж/см<sup>2</sup> спустя 72 ч после ФДТ в результате активации пролиферации остаточного железистого эпителия и недифференцированных стволовых клеток наблюдалась полная регенерация эндометрия [17, 18]. Данные о клинических исследованиях по применению ФДТ в качестве регенеративной технологии при хроническом эндометрите (ХЭ) в доступной литературе отсутствуют.

Цель исследования – оценить способность эндометрия к репаративной регенерации после проведения внутрисполостной фотодинамической терапии у пациенток при бесплодии с хроническим эндометритом.

### **Материалы и методы исследования**

В настоящем исследовании в ЦКБ РАН изучен эффект регенерации эндометрия после проведения внутрисполостной ФДТ при бесплодии у пациенток с хроническим эндометритом. В рамках исследования было проведено обследование и лечение 65 женщин с бесплодием, обусловленным гистологически верифицированным ХЭ. Возраст пациенток составил от 28 до 45 лет. Комплексное клиническое обследование включало стандартные лабораторные тесты, УЗИ органов малого таза,

гистологическое и иммуногистохимическое исследования эндометрия (аспирационная биопсия) до и после ФДТ (до 9 дня менструального цикла). Сеанс внутриматочной ФДТ проводили во вторую фазу менструального цикла терапевтическим лазером «ЛАМИ» (ООО «ОПТТЕХНИКА», Санкт-Петербург) с фотосенсибилизатором на основе хлорина Е6 (Фотодитазин, ООО «Вета-Гранд»). Равномерное распределение световой энергии внутри матки достигали с помощью специально разработанного световода-диффузора баллонного типа (ОВДБ «КОВБ-660»).

Протокол сеанса ФДТ включал следующие этапы:

1) введение фотосенсибилизатора (фотодитазин 0,5% – 2,0 мл) в полость матки; время экспозиции фотосенсибилизатора – 20 мин, после чего полость матки промывали физиологическим раствором;

2) введение световода ОВДБ «КОВБ-660» в полость матки, наполнение баллона 3-4 мл физиологического раствора;

3) измерение длины (Д) и ширины (Ш) полости матки (УЗИ ОМТ, вагинальный датчик) при наполненном баллоне световода, вычисление площади поверхности эндометрия ( $S$ , см<sup>2</sup>) по формуле  $S=Ш \times Д \times 3,14$ ;

4) проведение внутриматочного лазерного облучения со следующими параметрами: плотность энергии (Е) – 40 Дж/см<sup>2</sup>, плотность мощности излучения (PS) – 0,05 Вт/см<sup>2</sup>, продолжительность лазерного воздействия (Т) – 13 мин, мощность излучения лазера (Р, Вт) определяли по формуле:  $P=S \times PS$ . В процессе лазерного воздействия каждые 5-6 мин проводили УЗИ. После выключения лазера световод извлекали из полости матки и проводили заключительное УЗИ.

### Результаты и обсуждение

Возраст обследованных пациенток с ХЭ был 28-45 лет, средний возраст составил  $33 \pm 2,4$  года. У 37 (57%) из 65 обследованных пациенток с ХЭ было первичное бесплодие, у 28 (43%) – вторичное бесплодие. При изучении репродуктивного анамнеза наиболее частой патологией были синдром «тонкого» эндометрия – у 18 (27%) пациенток, воспалительные заболевания шейки матки и придатков – у 15 (23%), гипоменструальный синдром – у 56 (86%). При изучении акушерского анамнеза роды зафиксированы у 7 (23%) пациенток, внематочная беременность – у 5 (17%), неразвивающаяся беременность – у 19 (69%), неудачные попытки ЭКО и ПЭ – у 26 (40%).

При анализе данных результатов УЗИ у пациенток с ХЭ после проведённой ФДТ выявлены статистически значимые различия толщины эндометрия на 5 и 21 дни менструального цикла, составившие соответственно в среднем  $6,0 \pm 0,2$  мм и  $10,8 \pm 0,74$  мм ( $p=0,031$ ).

Объективная оценка эффективности ФДТ проводилась с использованием гистологического и иммуногистохимического методов исследования аспирата. Результаты морфологического исследования соскоба эндометрия до ФДТ показали, что при ХЭ определялись умеренно выраженная лимфоцитарная инфильтрация, инфильтраты в виде лимфоидных фолликулов во всех отделах функционального слоя эндометрия, отёчность стромы, сегментарные нейтрофилы, лейкоциты, плазмциты и слущенный цилиндрический эпителий. Склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия и очаговый фиброз стромы свидетельствовали о длительном хроническом воспалении. Аналогичные изменения были описаны Б.И. Железновым и Н.Е. Логиновой, доказавшими, что для ХЭ характерным является наличие воспалительных инфильтратов, состоящих из плазматических клеток и лимфоидных элементов не только в базальном, но и в функциональном слое эндометрия, склеротические изменения многих спиральных артерий на различных уровнях функционального слоя, очаговый фиброз стромы [19, 20].

При иммуногистохимическом исследовании с антителами CD56 и CD138 до ФДТ выявлены плазмоцитарные инфильтраты, преимущественно вокруг маточных желез и кровеносных сосудов. Данные изменения приводят к снижению процессов неоангиогенеза, что свидетельствует о недостаточном кровоснабжении и ведёт к гипоксии вследствие уменьшения диффузии кислорода. Torgu et al. в своём исследовании доказали, что неадекватная сосудистая перфузия в тканях может привести к нарушениям ангиогенеза [21]. Изменения процессов ангиогенеза в эндометрии может привести к нарушению циклической трансформации эндометрия, нарушению имплантации, самопроизвольному выкидышу, безуспешным попыткам ЭКО и ПЭ [22].

После проведённого сеанса ФДТ было отмечено, что регенерация эндометрия имела место в 74% случаев ( $p=0,023$ ). Подтверждением этому стало проведённое иммуногистохимическое исследование эндометрия, при котором отклонений в синтезе эстрогеновых и прогестероновых рецепторов железистых и стромальных клеток не выявлено, однако, повышенная экспрессия прогестероновых рецепторов отмечена в позднюю фазу пролиферации и раннюю стадию секреции. Отмечено, что строма по сравнению с эпителием желез проявляет чувствительность к действию стероидных гормонов более длительно.

При проведении ФДТ не зарегистрировано осложнений или побочных эффектов. Отмечена хорошая переносимость процедуры ФДТ, лишь у 4 пациенток наблюдались незначительные болевые ощущения внизу живота во время ФДТ, что потребовало назначения нестероидных противовоспалительных средств с анальгетической целью.

При оценке эффективности после ФДТ отмечено, что через месяц от начала лечения все пациентки с нарушением менструального цикла отметили клиническое улучшение состояния менструальной функции.

Мониторинг отдалённых результатов показал, что ФДТ оказалась эффективной, что подтверждается не только диагностическими методами исследования, но и числом наступивших беременностей после ФДТ как самостоятельно, так и после ЭКО и ПЭ. Таким образом, у 35 (54%) пациенток наступила беременность, из них роды – у 31, неразвивающаяся беременность – у 4 пациенток.

Полученные результаты исследования свидетельствуют о целесообразности проведения ФДТ с целью стимуляции регенерации эндометрия у пациенток с бесплодием, обусловленным хроническим эндометритом. Главным условием реализации фотодинамической репаративной регенерации эндометрия при хроническом эндометрите является выбор плотности энергии лазерного излучения, а также доза и способ введения фотосенсибилизатора.

### **Заключение**

Разработанная методика ФДТ обеспечивает регенерацию эндометрия в 74% случаев по критериям гистологического и иммуногистохимического исследования. Клиническим подтверждением восстановления морфофункционального состояния эндометрия является беременность, наступившая у 54% пациенток. Отсутствие осложнений и побочных эффектов ФДТ свидетельствуют о безопасности метода.

## Литература

1. **Филоненко Е.В., Серова Л.Г.** Фотодинамическая терапия в клинической практике //Biomedical Photonics. 2016. Т. 5, № 2. С. 26-37.
2. **Lubart R., Eichler M., Lavi R., Friedman H., Shainberg A.** Low-energy laser irradiation promotes cellular redox activity //Photomed. Laser Surg. 2005. V. 23, N 1. P. 3-9.
3. **Castano A.P., Demidova T.N., Hamblin M.R.** Mechanisms in photodynamic therapy: part one – photosensitizers, photochemistry and cellular localization //Photodiagnosis Photodyn. Ther. 2004. V. 1, N 4. P. 279-293.
4. **França C.M., Anders J.J., Lanzafame R.J.** Photobiomodulation in wound healing: what are we not considering? //Photomed. Laser Surg. 2016. V. 34, N 2. P. 51-52.
5. **Peplow P.V., Chung T.Y., Baxter G.D.** Photodynamic modulation of wound healing: a review of human and animal studies //Photomed. Laser Surg. 2012. V. 30, N 3. P. 118-148.
6. **Pariser D.M., Eichenfield L.F., Bukhalo M., Waterman G., Jarratt M., PDT Study Group.** Photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate 80 mg g(-1) for severe facial acne vulgaris: a randomized vehicle-controlled study //Br. J. Dermatol. 2016. V. 174, N 4. P. 770-777.
7. **Wan M.T., Lin J.Y.** Current evidence and applications of photodynamic therapy in dermatology //Clin. Cosmet. Investig. Dermatol. 2014. V. 7. P. 145-163.
8. **Szeimies R.M., Lischner S. Philipp-Dormston W., Walker T., Hiepe-Wegener D., Feise K., Podda M., Prager W., Kohl E., Karrer S.** Photodynamic therapy for skin rejuvenation: treatment options – results of a consensus conference of an expert group for aesthetic photodynamic therapy //J. Dtsch. Dermatol. Ges. 2013. V. 11, N 7. P. 632-636.
9. **Passarella S., Karu T.** Absorption of monochromatic and narrow band radiation in the visible and near IR by both mitochondrial and non-mitochondrial photoacceptors results in photobiomodulation //J. Photochem. Photobiol. 2014. V. 140. P. 344-358.
10. **Wyss P., Tromberg B.J., Wyss M.T., Krasieva T., Schell M., Berns, M.W., Tadir Y.** Photodynamic destruction of endometrial tissue with topical 5-aminolevulinic acid in rats and rabbits //Am. J. Obstet. Gynecol. 1994. V. 171, N 5. P. 1176-1183.
11. **Gannon M.J., Vernon D.I., Holroyd J.A., Stringer M., Johnson N., Brown S.B.** PDT of the endometrium using ALA //Proceedings of the Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers, San Jose, USA. 1997. N 2972. P. 2-13.
12. **Хашукоева А.З., Отдельнова О.Б., Рехвиашвили С.А.** Возможности фотодинамической терапии в лечении гинекологических заболеваний //Вестник РГМУ. 2009. № 4. С. 107-111.
13. **Отдельнова О.Б.** Фотодинамическая терапия гиперпластических процессов эндометрия у пациенток пре- и постменопаузального периодов (кинико-экспериментальное исследование): Дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 127 с.
14. **Caramella C., Conti B., Modena T., Ferrari F., Bonferon M.C., Genta I., Rossi S., Torre M., Sandri G., Sorrenti M., Catenacci L., Dorati R., Tripodo G.** Controlled delivery systems for tissue repair and regeneration //J. Drug Deliv. Sci. Technol. 2016. V. 32, Part B. P. 206-228.
15. **de Jesus P.D., Saeki S.I., Tedesco A.C.** An ex vivo study of photobiostimulation in the treatment of skin pathologies //J. Biophotonics. 2016. V. 9, N 11-12. P. 1189-1198.
16. **Коваленко В.Л., Казачков Е.Л., Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А.** Характеристика эпителия и внеклеточного матрикса эндометрия при невынашивании беременности ранних сроков, ассоциированного с хроническим эндометритом //Архив патологии. 2009. Т. 71, № 5. С. 40-42.
17. **Wyss P., Steiner R., Liaw L.H., Wyss M.T., Ghazarians A., Berns M.W., Tromberg B.J., Tadi Y.** Regeneration processes in rabbit endometrium: a photodynamic therapy model //Hum. Reprod. 1996. V. 11, N 9. P. 1992-1997.

18. **Jang Y.H., Koo G.B., Kim J.Y., Kim Y.S., Kim Y.C.** Prolonged activation of ERK contributes to the photorejuvenation effect in photodynamic therapy in human dermal fibroblasts // *J. Invest. Dermatol.* 2013. V. 133, N 9. P. 2265-2275.
19. **Хмельницкий О.К.** Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки. СПб.: СОТИС, 2004. 334 с.
20. **Кузнецова А.В.** Хронический эндометрит // *Архив патологии.* 2000. Т. 62, № 3. С. 48-52.
21. **Torrey D.S., Torrey R.J.** Angiogenesis and the expression of vascular endothelial growth factor in endometrium and placenta // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1997. V. 37, N 1. P. 21-29.
22. **Ольховская М.А.** Комплексная оценка состояния эндометрия в программе экстракорпорального оплодотворения: дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. 130 с.

### Photodynamic reparative regeneration of the endometrium in infertility due to chronic endometritis

**Katsalap S.N., Serebrennikova K.G., Arutyunyan N.A., Alekhin A.I.**

Central Clinical Hospital Russian Academy of Sciences, Moscow

The goal of photodynamic therapy (PDT), carried out according to the classical protocol, is the devitalization of highly proliferative tissues. At present, PDT is used mainly in the treatment of certain localizations of malignant neoplasms. At the same time, the package of basic parameters and conditions necessary for the successful treatment of malignant tumors includes the dosage of the photosensitizer (1.0-1.5 mg/kg for E6 chlorin derivatives), the time interval necessary for the photosensitizer to accumulate in the tumor (2-3 hours) and laser energy density (not less than 150 J/cm<sup>2</sup>). Fundamentally different possibilities of the PDT method can be realized as a result of changing the parameters of laser radiation, dosage, and the method of introducing a photosensitizer. In particular, a decrease in the energy density in combination with a decrease in the power density index of the laser radiation makes it possible to obtain the photoregeneration effect of some tissues. The study examined the ability of the endometrium to reparative regeneration after intracavitary PDT in infertility due to chronic endometritis. As a photosensitizer, Photoditazine was used. PDT was performed in the second phase of the menstrual cycle using the balloon-type intrauterine fiber optic diffuser (KOVB-660). The results of histological and immunohistochemical studies indicate the restoration of the morphofunctional state of the endometrium up to 30 days after treatment. Photodynamic therapy with intracavitary technique of administering Photoditazine is a minimally invasive treatment method and can be used on an outpatient basis without anesthetics. The absence of complications and side effects with intracavitary PDT indicates the safety of the method.

**Key words:** *photodynamic therapy, photosensitizer, photoregeneration, energy density, infertility, chronic endometritis, regeneration, endometrium, balloon-type intrauterine fiber optic diffuser, regenerative medicine.*

### References

1. **Filonenko E.V., Serova L.G.** Photodynamic therapy in clinical practice. *Biomedical Photonics*, 2016, vol. 5, no. 2, pp. 26-37. (In Russian).
2. **Lubart R., Eichler M., Lavi R., Friedman H., Shainberg A.** Low-energy laser irradiation promotes cellular redox activity. *Photomed. Laser Surg.*, 2005, vol. 23, no. 1, pp. 3-9.
3. **Castano A.P., Demidova T.N., Hamblin M.R.** Mechanisms in photodynamic therapy: part one – photosensitizers, photochemistry and cellular localization. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2004, vol. 1, no. 4, pp. 279-293.
4. **França C.M., Anders J.J., Lanzafame R.J.** Photobiomodulation in wound healing: what are we not considering? *Photomed. Laser Surg.*, 2016, vol. 34, no. 2, pp. 51-52.

**Katsalap S.N.\*** – Sen. Researcher, C. Sc., Med.; **Serebrennikova K.G.** – Supervisor of Obstetrics and Gynecology, MD, Prof.; **Arutyunyan N.A.** – Researcher, C. Sc., Med.; **Alekhin A.I.** – Deputy Chief Physician, MD, Prof. CCH of RAS.

\*Contacts: 1A Lithuanian Boulevard, Moscow, 117593, Russia. Tel.: 8-909-675-80-93, e-mail: katsalap20061@gmail.com.

5. **Peplow P.V., Chung T.Y., Baxter G.D.** Photodynamic modulation of wound healing: a review of human and animal studies. *Photomed. Laser Surg.*, 2012, vol. 30, no. 3, pp. 118-148.
6. **Pariser D.M., Eichenfield L.F., Bukhalo M., Waterman G., Jarratt M., PDT Study Group.** Photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate 80 mg g(-1) for severe facial acne vulgaris: a randomized vehicle-controlled study. *Br. J. Dermatol.*, 2016, vol. 174, no. 4, pp. 770-777.
7. **Wan M.T., Lin J.Y.** Current evidence and applications of photodynamic therapy in dermatology. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.*, 2014, vol. 7, pp. 145-163.
8. **Szeimies R.M., Lischner S. Philipp-Dormston W., Walker T., Hiepe-Wegener D., Feise K., Podda M., Prager W., Kohl E., Karrer S.** Photodynamic therapy for skin rejuvenation: treatment options – results of a consensus conference of an expert group for aesthetic photodynamic therapy. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.*, 2013, vol. 11, no. 7, pp. 632-636.
9. **Passarella S., Karu T.** Absorption of monochromatic and narrow band radiation in the visible and near IR by both mitochondrial and non-mitochondrial photoacceptors results in photobiomodulation. *J. Photochem. Photobiol.*, 2014, vol. 140, pp. 344-358.
10. **Wyss P., Tromberg C.B.J., Wyss M.T., Krasieva T., Schell M., Berns, M.W., Tadir Y.** Photodynamic destruction of endometrial tissue with topical 5-aminolevulinic acid in rats and rabbits. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1994, vol. 171, no. 5, pp. 1176-1183.
11. **Gannon M.J., Vernon D.I., Holroyd J.A., Stringer M., Johnson N., Brown S.B.** PDT of the endometrium using ALA. *Proceedings of the Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers, San Jose, USA, 1997*, no. 2972, pp. 2-13.
12. **Khashukoeva A.Z., Otdelnova O.B., Rekhviashvili S.A.** The possibilities of photodynamic therapy in the treatment of gynecological diseases. *Vestnik RGMU – Bulletin of RSMU*, 2009, no. 4, pp. 107-111. (In Russian).
13. **Otdelnova O.B.** Photodynamic therapy of endometrial hyperplastic processes in patients of pre- and post-menopausal periods (clinical and experimental study): Cand. med. nauk diss. Moscow, 2009, 127 p. (In Russian).
14. **Caramella C., Conti B., Modena T., Ferrari F., Bonferon M.C., Genta I., Rossi S., Torre M., Sandri G., Sorrenti M., Catenacci L., Dorati R., Tripodo G.** Controlled delivery systems for tissue repair and regeneration. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, 2016, vol. 32, Part B, pp. 206-228.
15. **de Jesus P.D., Saeki S.I., Tedesco A.C.** An ex vivo study of photobiostimulation in the treatment of skin pathologies. *J. Biophotonics*, 2016, vol. 9, no. 11-12, pp. 1189-1198.
16. **Kovalenko V.L., Kazachkov E.L., Voropayeva E.E., Kazachkova E.A.** Characterization of the epithelium and extracellular matrix of the endometrium during miscarriage of early pregnancy associated with chronic endometritis. *Arkhiv patologii – Archive Pathology*, 2009, vol. 71, no. 5, pp. 40-42. (In Russian).
17. **Wyss P., Steiner R., Liaw L.H., Wyss M.T., Ghazarians A., Berns M.W., Tromberg B.J., Tadi Y.** Regeneration processes in rabbit endometrium: a photodynamic therapy model. *Hum. Reprod.*, 1996, vol. 11, no. 9, pp. 1992-1997.
18. **Jang Y.H., Koo G.B., Kim J.Y., Kim Y.S., Kim Y.C.** Prolonged activation of ERK contributes to the photorejuvenation effect in photodynamic therapy in human dermal fibroblasts. *J. Invest. Dermatol.*, 2013, vol. 133, no. 9, pp. 2265-2275.
19. **Khmelnitsky O.K.** Cytological and histological diagnostics of diseases of the cervix and body of the uterus. St. Petersburg, SOTIS, 2004. 334 p. (In Russian).
20. **Kuznetsova A.V.** Chronic endometritis. *Arkhiv patologii – Archive Pathology*, 2000, vol. 62, no 3, pp. 348-352. (In Russian).
21. **Torry D.S., Torry R.J.** Angiogenesis and the expression of vascular endothelial growth factor in endometrium and placenta. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 1997, vol. 37, no. 1. pp. 21-29.
22. **Olkhovskaya M.A.** Comprehensive assessment of endometrial status in the in vitro fertilization program. Cand. med. nauk diss. Moscow, 2007. 130 p. (In Russian).