

РАДИОМОДИФИКАЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ: ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ И ПЕРСПЕКТИВЫ ОЗОНОТЕРАПИИ

¹Бурмисторов М.В. ORCID ID 0000-0002-5334-6481,

²Стрельченко Ю.И. ORCID ID 0009-0009-3154-5509, ²Иванов В.В.,

²Совпель И.В. ORCID ID 0000-0001-8303-7340,

²Филахтов Д.П. ORCID ID 0009-0005-8489-9352,

³Паршин Д.С. ORCID ID 0000-0002-1050-7716,

⁴Михайличенко В.Ю. ORCID ID 0000-0003-4204-5912,

¹Прокопенко Е.В. ORCID ID

¹Республиканская клиническая больница Республики Татарстан, Казань, Российская Федерация;

²ГБУ ДНР «Республиканский онкологический центр им. Проф. Г.В. Бондаря», Донецк, Российская Федерация;

³ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства

Здравоохранения Российской Федерации, Донецк, Российская Федерация, e-mail: parshin.doc@gmail.com;

⁴ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения

Российской Федерации, Астрахань, Российская Федерация;

⁵Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», Симферополь,

Российская Федерация

Рак шейки матки остается значимой проблемой в онкогинекологии, особенно в связи с высокой долей диагностики данного заболевания уже на поздних стадиях. Лучевая терапия является основным методом лечения локально-распространенного рака шейки матки, однако ее эффективность ограничивается такими факторами, как гипоксия опухоли, приводящая к радиорезистентности. Цель исследования – систематизировать и проанализировать современные данные о применении различных методов радиомодификации и, в частности, озонотерапии в качестве радиомодифицирующих агентов при раке шейки матки. Проведен систематический обзор научных публикаций из eLibrary и PubMed по темам "рак шейки матки", "радиомодификация", "озонотерапия" и их комбинации. Использовано 50 источников за последние 10 лет. Методология соответствовала протоколу PRISMA. В обзоре систематизированы современные данные о методах радиомодификации, которые направлены на преодоление радиорезистентности. В статье сделан акцент на озонотерапию, как на многообещающий, рентабельный и технологически целесообразный метод, обладающий потенциалом увеличения радиочувствительности злокачественных новообразований и уменьшения токсического воздействия. Проанализированы патофизиологические механизмы действия озона и результаты доклинических и ограниченных клинических исследований, обосновывающих его потенциальную роль в повышении эффективности лучевой терапии при РШМ. Таким образом, радиомодификация остается одним из важнейших направлений развития лучевой терапии при раке шейки матки: её потенциал заключается в сочетании технологических достижений в доставке необходимой эффективной дозы с биологическим усилением эффекта облучения и снижением токсичности. Обнадеживающие результаты по применению озона в качестве радиомодифицирующего агента диктуют необходимость продолжения научных исследований.

Ключевые слова: озонотерапия, озон, радиомодификация, гипоксия опухоли, рак шейки матки, лучевая терапия.

RADIOMODIFICATION IN THE TREATMENT OF CERVICAL CANCER: A REVIEW OF MODERN METHODS AND PROSPECTS OF OZONE THERAPY

¹Burmistorov M.V. ORCID ID 0000-0002-5334-6481,

²Strelchenko Yu.I. ORCID ID 0009-0009-3154-5509, ²Ivanov V.V.,

^{1,2}Sovpel I.V. ORCID ID 0000-0001-8303-7340,

¹Filakhtov D.P. ORCID ID 0009-0005-8489-9352,

³Parshin D.S. ORCID ID 0000-0002-1050-7716,

⁴Mikhailichenko V.Yu. ORCID ID 0000-0003-4204-5912,

²Prokopenko E.V. ORCID ID 0009-0008-7730-501X

¹Republican Clinical Hospital of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russian Federation;

²*Republican Cancer Center named after Prof. G.V. Bondar, Donetsk, Russian Federation;*

³*Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russian Federation,*

e-mail: parshin.doc@gmail.com;

⁴*Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation;*

⁵*S. I. Georgievsky Medical Institute of the Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation*

Cervical cancer remains a significant problem in onco-gynecology, especially due to the high proportion of diagnosing this disease already in the advanced stages. Radiation therapy is the main treatment for locally advanced cervical cancer, however, its effectiveness is limited by such factors as tumor hypoxia, leading to radioresistance. The aim of the study is to systematize and analyze the current data on the application of various methods of radiomodification and, in particular, ozone therapy as radiomodifying agents in cervical cancer. A systematic review of scientific publications from eLibrary and PubMed on the topics "cervical cancer", "radiomodification", "ozonotherapy", and their combinations was conducted. 50 sources were used over the past 10 years. The methodology followed the PRISMA protocol. The review systematizes modern data on radiomodification methods aimed at overcoming radioresistance. The article emphasizes ozone therapy as a promising, cost-effective and technologically feasible method with the potential to increase the radiosensitivity of malignant tumors and reduce toxic effects. The article analyzes the pathophysiological mechanisms of ozone's action and the results of preclinical and limited clinical studies that support its potential role in enhancing the effectiveness of radiation therapy for cervical cancer. Therefore, radio-modification remains an important area of research in the field of radiation therapy for cervical cancer, as it combines technological advancements in delivering the necessary effective dose with the biological enhancement of radiation effects and reduction of toxicity. The promising results of using ozone as a radiomodifying agent dictate the need for further scientific research.

Keywords: ozone therapy, ozone, radio modification, tumor hypoxia, cervical cancer, radiation therapy.

Рак шейки матки (РШМ) остаётся одной из наиболее значимых проблем онкогинекологии: ежегодно в мире регистрируется более 650 тысяч новых случаев заболевания и около 350 тысяч смертей [1]. Несмотря на широкое внедрение программ скрининга и вакцинации, во многих регионах сохраняется высокая доля случаев, диагностируемых только на поздних стадиях, что ведет к ухудшению прогноза заболевания [2]. В России РШМ занимает одно из ведущих мест в структуре женских онкологических заболеваний, при этом до трети случаев выявляется на локально-распространённых стадиях.

Лучевая терапия (ЛТ) является основным методом лечения РШМ II–IV стадий. Хотя внедрение современных методик, таких как: лучевая терапия с модулированной интенсивностью (IMRT) - Intensity-Modulated Radiation Therapy; объемная аркотерапия - (VMAT) - Volumetric Modulated Arc Therapy; лучевая терапия с визуальным контролем - (IGRT) - Image-Guided Radiation Therapy и МР-наведённая адаптивная брахитерапия, позволило значительно улучшить локорегиональный контроль и минимизировать риски тяжёлой поздней токсичности, потенциал для дальнейшего повышения эффективности ЛТ сталкивается с серьёзными барьерами. К ним относятся биофизические ограничения, в первую очередь гипоксия и нарушение перфузии, ведущие к радиорезистентности, а также экономические факторы, поскольку существенный прирост выживаемости требует непропорционально высоких затрат [3].

Эти обстоятельства определяют необходимость разработки методов радиомодификации, направленных на повышение чувствительности опухолевых клеток к облучению при одновременной защите нормальных тканей.

Цель исследования – систематизировать и проанализировать современные данные о применении различных методов радиомодификации и, в частности, озонотерапии в качестве радиомодифицирующих агентов при раке шейки матки.

Материал и методы

Произведен всесторонний разбор научных публикаций, представленных в открытых источниках, включая электронные архивы и полнотекстовые ресурсы, касающихся проблематики "рака шейки матки", "радиомодификации", "озонотерапии" и их комбинаций. Основными платформами для поиска являлись eLibrary и PubMed. Из общего числа рассмотренных источников для дальнейшего анализа было отобрано 50, признанных наиболее релевантными. Методология проведения литературного обзора соответствовала современным требованиям к систематическим обзорам, в частности, протоколу PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses - Рекомендации по Представлению Результатов Систематических Обзоров и Мета-анализов) [4].

Результаты исследования и их обсуждение

В Российской Федерации РШМ по-прежнему входит в число ведущих злокачественных новообразований среди женщин и остаётся важной задачей для системы здравоохранения на региональном и национальном уровнях [5]. По оценкам GCO (Global Cancer Observatory – Глобальная Онкологическая Обсерватория), в 2022 году в стране зарегистрировано 18 369 новых случаев РШМ, что соответствует показателю заболеваемости порядка 17–18 на 100 000 женщин, а число умерших оценивается примерно в 7–8 тыс. человек. Высокий показатель заболеваемости связан с распространённостью онкогенных типов вируса папилломы человека (ВПЧ) и ограниченным охватом программ первичной и вторичной профилактики в отдельных регионах [6].

Прогноз при РШМ в значительной мере определяется распространённостью опухолевого процесса: при I стадии пятилетняя выживаемость в России составляет примерно 86–90%, тогда как при III стадии она падает до 30–35%, а при IV – до 5–8% [7, 8].

Анализ национальных данных за 2007–2018 гг. показал прирост заболеваемости примерно на 27% за указанный период, с наибольшими показателями в Дальневосточном и некоторых сибирских федеральных округах, при этом доля первично выявляемых случаев РШМ на III–IV стадиях остаётся высокой – около 30–33% в ряде источников, что ограничивает возможности полного излечения и ухудшает прогноз [9].

Основной этиологический фактор РШМ – персистирующая инфекция высокоонкогенными типами ВПЧ: на неё приходится практически 99,7% случаев [10]. По гистологическим типам РШМ преобладает плоскоклеточная карцинома (на неё приходится около 70–80% случаев), adenокарцинома и другие морфологические варианты составляют

меньшую часть. Ключевым молекулярным событием патогенеза рака шейки матки является интеграция ДНК ВПЧ в геном клеток хозяина с последующей постоянной экспрессией онкогенов E6/E7, блокирующих функции p53 и pRb и обеспечивающих клеточную трансформацию [11].

На ранних стадиях РШМ заболевание часто протекает бессимптомно, а к типичным клиническим проявлениям относятся: аномальные вагинальные кровотечения (включая посткоитальные) и патологические выделения, при распространённой стадии болезни присоединяются боли в малом тазу, отёки ног и симптомы со стороны мочевого пузыря и кишечника [12].

Выбор лечебной стратегии зависит от стадии и динамики прогрессирования заболевания и может включать хирургическое вмешательство, лучевую терапию и химиотерапию.

ЛТ является основополагающим компонентом эффективного лечения и контроля РШМ. Согласно оценкам, она необходима 50–60% всех пациентов с онкологическими заболеваниями для лечения локализованного заболевания, контроля и паллиативной помощи [13]. Совершенствование методов визуализации и технологическое развитие лучевой терапии значительно изменило подход к лечению злокачественных опухолей, включая и рак шейки матки [14]. Произошел переход к трехмерным (3D) реконструкциям на основе компьютернотомографических изображений, что позволило точно определять границы опухоли. Многими исследователями и клиницистами совершенствование методов дистанционного и внутриполостного облучения рассматривается как ключевое направление повышения эффективности лучевой терапии больных раком шейки матки [15]. Дистанционное облучение, направленное на первичный очаг, параметральные отделы таза и регионарные лимфатические узлы, обеспечивает контроль распространения опухоли и уменьшение её объёма, что создаёт условия для более эффективного проведения внутриполостной лучевой терапии [16]. С внедрением методов модуляции интенсивности облучения и визуального контроля (IMRT), а также объемно-модулированной дуговой терапии (VMAT) стало возможно снижение радиационного повреждения здоровых тканей [17]. Одним из наиболее значимых достижений стало внедрение адаптивной МР-наведённой брахитерапии (IGABT), обеспечивающей индивидуализированное планирование дозы в зависимости от изменения анатомии и объёма опухоли в ходе лечения. Эффективность брахитерапии подтвердили результаты проспективного исследования: выявлено, что при применении комбинированной химиолучевой терапии с IGABT достигнут пятилетний локальный контроль в 92% случаев РШМ при минимальной частоте тяжёлых поздних осложнений [18, 19]. Совершенствование методов брахитерапии также связано с внедрением современных источников излучения – Ig-

192, Со-60, а также с использованием гибридных внутриполостно-внутритканевых аппликаторов [20].

Однако, несмотря на технологическое развитие, уровень технической оснащённости радиотерапевтических отделений в России остаётся существенно ниже, чем в развитых странах [21]. По данным Минздрава РФ и НМИЦ радиологии, около 40–50% аппаратов для дистанционной терапии в стране не позволяют реализовать современные технологии IMRT/IGRT, а до 45% радиологических отделений не располагают оборудованием для проведения контактного облучения. Данные ограничения снижают возможности индивидуализации лечения и приводят к росту частоты поздних постлучевых осложнений [6].

К наиболее частым проявлениям поздней лучевой патологии у больных РШМ относятся: проктиты, циститы и фиброзы. Частота клинически значимых повреждений прямой кишки и мочевого пузыря после традиционной ЛТ составляет около 10–20%, тогда как при использовании IMRT/IGABT – не превышает 5–7% [22]. Таким образом, повышение эффективности ЛТ напрямую зависит от материально-технической базы и внедрения передовых технологий индивидуального планирования дозы облучения [23].

Несмотря на значительный прогресс в развитии технологий лучевой терапии, дальнейшее повышение её эффективности постепенно достигает своего предела, поскольку каждый дополнительный процент прироста выживаемости пациентов требует экспоненциального увеличения финансовых и ресурсных затрат системы здравоохранения. В последние годы наблюдается замедление темпов роста эффективности ЛТ, что свидетельствует о постепенном исчерпании потенциала технологических инноваций [24]. Поэтому становится актуальным поиск новых биофизических подходов, направленных не только на совершенствование технических аспектов облучения, но и на целенаправленную модификацию радиочувствительности опухолевых и нормальных тканей. Сохраняющаяся неудовлетворённость результатами лечения больных со злокачественными новообразованиями стала стимулом для активного поиска дополнительных методов и стратегий, способных повысить общий терапевтический эффект лучевой терапии [25].

Одним из перспективных направлений повышения эффективности лучевой терапии при раке шейки матки является радиомодификация – применение методов и средств, позволяющих расширить терапевтический потенциал облучения путем избирательного усиления повреждения тканей опухоли и одновременного снижения поражения окружающих здоровых тканей [26]. Радиочувствительность как опухолевых так и нормальных тканей изменяется под воздействием множества факторов, включая уровень оксигенации в зоне облучения, фракционирование дозы, состояние клеточного аппарата репарации и долю активно делящихся клеток. На радиочувствительность опухолевых и нормальных клеток

позволяет влиять применение радиомодифицирующих агентов, которые представляют собой физические или химические факторы, способные модулировать эффект ионизирующего излучения [27]. При этом радиосенсибилизация направлена на усиление действия облучения на опухолевые клетки при их селективном обогащении агентом, тогда как радиопротекция стремится уменьшить повреждение нормальных тканей [28].

При раке шейки матки характерна значительная локальная распространённость опухоли, нарушающая кровоснабжение по мере распространения, а также наличие анемии в связи с кровотечением, что создаёт условия гипоксии и снижает эффективность лучевого воздействия. Поэтому главной задачей радиомодификации становится повышение оксигенации тканей опухоли [29].

К наиболее изученным радиомодифицирующим агентам относятся электроноакцепторные соединения, в молекуле которых присутствует неспаренный электрон [30]. При поступлении в организм эти соединения принимают свободный электрон у молекул, подвергшихся радиации, усиливая воздействие облучения на ДНК. В условиях гипоксии такие агенты не метаболизируются и свободно диффундируют в ткани опухоли. Однако их клиническое применение ограничивают трудности достижения достаточной концентрации в ткани опухоли, а также нежелательные побочные эффекты при высоких дозах (прежде всего нейротоксичность). В некоторых исследованиях терапия аппликацией метронидазола повысила выживаемость, однако в других не было показано достоверного улучшения выживаемости при стандартной лучевой терапии РШМ. Из-за неоднозначных результатов клинических исследований, методика не получила широкого распространения в рутинной онкологической практике [31].

К методам радиомодификации также относятся гипоксически-активируемые пролекарства – соединения, активирующиеся в условиях гипоксии, что позволяет селективно поражать клетки опухоли. К таким агентам относится тирапазамин или эвофосфамид (TH-302) [32]. На ранних фазах клинических исследований данная методика демонстрировала повышение эффективности ЛТ, однако более поздние крупные испытания при раке шейки матки и других локализациях не подтвердили значительного повышения в общей выживаемости, что ограничивает их применение в клинике [33].

Ингибиторы пострадиационной репарации ДНК (радиомодуляторы репарации) также рассматриваются как метод повышения радиочувствительности. Механизм их действия заключается в подавлении клеточной способности восстанавливать повреждения ДНК после облучения, что потенциально может усилить эффект лучевой терапии. В качестве радиомодуляторов репарации изучались пуриновые производные, ингибиторы Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP), и другие соединения, направленные на подавление репарации

одно- и двунитевых разрывов ДНК. В последние годы ведутся клинические исследования комбинации ЛТ с ингибиторами PARP в сочетании с радиотерапией при разных нозологиях, однако в отношении рака шейки матки такие данные ограничены [34].

Физические методы радиомодификации включают гипербарическую оксигенацию, локальную или регионарную гипертермию, кратковременную гипергликемию и др. Гипербарическая оксигенация повышает концентрацию растворённого кислорода в крови и опосредованно улучшает оксигенацию ткани опухоли. Локальная гипертермия в комбинации с ЛТ и/или химиотерапией показала повышение радиочувствительности [35].

Однако практическая реализация многих методов радиомодификации сталкивается с несколькими ключевыми проблемами. Во-первых, применение многих агентов ограничивается их токсичностью и низкой селективностью. Во-вторых, для адекватного отбора пациентов и индивидуализации терапии требуется идентификация зон гипоксии и других биологических маркеров радиорезистентности путем применения современных методов (радиофармпрепараты на основе нитроимидазолов, BOLD-MRI (Blood Oxygenation Level Dependent MRI), перфузационная МРТ), которые на данный момент не интегрированы повсеместно в клиническую практику [36, 37].

В настоящее время наблюдается растущий интерес к озонотерапии в роли радиомодifikатора. Данный метод рассматривается в качестве перспективной, экономически и технологически выгодной и альтернативы гипербарической оксигенации, фармакологическим радиосенсибилизаторам и локальном гипертермии [38, 39].

Основаниями для применения терапии озоном являются следующие ключевые наблюдения. Во-первых, гипоксия на клеточном уровне признана важнейшим фактором радиорезистентности. Во-вторых, было показано, что опухолевые клетки могут быть особенно чувствительны к перекисям (например, перекись водорода). В ранних доклинических работах выявлено, что озон может нарушать метаболизм раковых клеток [40].

Предложен следующий механизм патофизиологического действия озона на опухоль: при его введении образуются активные кислородные метаболиты, которые взаимодействуют с внутренними клеточными компонентами, активируя альтернативные пути окисления [41]. Как радиомодификатор озон имеет потенциал в применении благодаря своей антигипоксической функции и способности повышать чувствительность опухолевых клеток к лучевой терапии [42]. В культурах раковых клеток было продемонстрировано, что озон усиливает эффект облучения, а также может усиливать цитотоксичность некоторых химиопрепаратов, например 5-фторурацила [43].

Экспериментальные данные также подтверждают прямое антиметастатическое и цитостатическое действие озона. В клеточных культурах, полученных из опухолей лёгких,

молочной железы и матки, озон тормозил пролиферацию до 90% образцов. В исследованиях на животных моделях (мыши, которым была привита опухоль) введение озон-кислородной смеси увеличивало продолжительность жизни на десятки дней по сравнению с контролем [44, 45].

Тем не менее, современные клинические отчёты об использовании озона в онкологии ограничены. В основном озон применялся в качестве вспомогательного средства при радиотерапии опухолей предстательной железы, головы и шеи. Так, при комбинированной химиолучевой терапии у пациентов с опухолями головы и шеи внутривенная или ректальная озонотерапия продемонстрировала хорошую переносимость, снижение радиационной токсичности, но существенной разницы в общей выживаемости в небольших когортах не обнаружено [46, 47].

Недавние публикации также подтверждают потенциал озонотерапии в онкологии. Так, обзор эффективности высокодозной озонотерапии для онкологических пациентов подчёркивает её потенциал для модуляции микроокружения опухоли, снижения токсичности последующей лучевой терапии и улучшения качества жизни. В экспериментальных моделях рака пищевода было показано, что озон в комбинации с облучением уменьшает экспрессию HIF-1 α и воспалительных маркеров (IL-6, TNF- α), активирует путь AMPK-SR-A (АМФК-синтетаза жирных кислот) и способствует фагоцитозу нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) [48,49].

Озонотерапия также исследуется для паллиативной поддержки у пациентов после химиолучевой терапии, у которых применение озона улучшало качество жизни и снижало тяжесть побочных эффектов (по данным опросников EQ-5D-5L и шкалы токсичности CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events - Общие Терминологические Критерии Нежелательных Явлений) [50].

В основе действия лучевой и химиотерапии лежит генерация активных форм кислорода в злокачественных клетках. Озон, применяемый в терапевтических дозах, способен инициировать сходные клеточные процессы, минимизируя при этом повреждение здоровых тканей. Исследования *in vitro* показывают, что озон обладает радиосенсибилизирующими эффектом при определенных протоколах лучевого воздействия. Кроме того, наблюдается потенцирование или синергическое взаимодействие озона с некоторыми химиотерапевтическими агентами. Важно отметить, что чувствительность различных типов опухолей к озонотерапии варьирует. Существующие *in vivo* модели немногочисленны, а клинические данные ограничены, однако наблюдаются обнадеживающие результаты в контексте увеличения показателей выживаемости. Системное применение озона реализует

иные механизмы действия, не связанные непосредственно с эффектами, имитирующими лучевую или химиотерапию [51].

Заключение

Таким образом, радиомодификация остаётся одним из важнейших направлений развития лучевой терапии при раке шейки матки: её потенциал заключается в сочетании технологических достижений в доставке необходимой эффективной дозы с биологическим усилением эффекта облучения и снижением токсичности. Обнадеживающие результаты по применению озона в качестве радиомодифицирующего агента диктуют необходимость продолжения научных исследований.

Список литературы

1. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Parkin D.M., Piñeros M., Znaor A., Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021 Apr 5. DOI: 10.1002/ijc.33588.
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021. Vol.71. Is 3. P. 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
3. Wu J., Jin Q., Zhang Y., Ji Y., Li J., Liu X., Duan H., Feng Z., Liu Y., Zhang Y., Lyu Z., Yang L., Huang Y. Global burden of cervical cancer: current estimates, temporal trend and future projections based on the GLOBOCAN 2022. *J Natl Cancer Cent*. 2025. Vol. 5. Is 3. P. 322-329. DOI: 10.1016/j.jncc.2024.11.006.
4. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71.
5. Волгарева Г.М. Папилломавируснезависимый плоскоклеточный рак шейки матки. *Российский биотерапевтический журнал*. 2025. Т. 24(1). С. 27-33. DOI:10.17650/1726-9784-2025-24-1-27-33
6. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Капрена [и др.]. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 44 с. ISBN 978-5-85502-298-8.
7. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *Lancet*. 2019. Vol. 12. P. 169-182. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32470-X.
8. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность)/ Под ред. А.Д. Капрена [и др.]. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. ISBN 978-5-85502-251-3.

9. Татаринова Т. А. Заболеваемость раком шейки матки и смертность от него в Российской Федерации за период 2007—2018 гг. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2021. Т. 29.(4). С. 892-897. DOI: 10.32687/0869-866X-2021-29-4-892-897
10. Лещева М.Ю., Астапенко Е.Ф., Габбасова Н.В. Актуальные аспекты этиологии и профилактики рака шейки матки. *Онкологи женской репродуктивной системы*. 2022. Т. 18 (1). С. 97-102. DOI:10.17650/1994-4098-2022-18-1-97-102.
11. Кравцова Е.А., Цыганов М.М., Литвяков Н.В., Ибрагимова М.К. ВПЧ-ассоциированный рак шейки матки: современное состояние и перспективы. *Acta Biomedica Scientifica*. 2023. Т. 8 (3). С. 42-54. DOI:10.29413/ABS.2023-8.3.4.
12. Орипова М.Р. Современные подходы к ранней диагностики и лечения рака шейки матки (обзор литературы). *Экономика и социум*. 2023. № 4. С. 767-774. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-podhody-k-ranney-diagnostiki-i-lecheniya-raka-sheyki-matki-obzor-literatury/viewer>.
13. Bhatla N., Berek J.S., Cuello Fredes M., Denny L.A., Grenman S., Karunaratne K., Kehoe S.T., Konishi I., Olawaiye A.B., Prat J., Sankaranarayanan R., Brierley J., Mutch D., Querleu D., Cibula D., Quinn M., Botha H., Sigurd L., Rice L., Ryu H.S., Ngan H., Mäenpää J., Andrijono A., Purwoto G., Maheshwari A., Bafna U.D., Plante M., Natarajan J. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019. Vol. 145. Is 1. P. 129-135. DOI:10.1002/ijgo.12749.
14. Лушникова П.А., Сухих Е.С., Ижевский П.В., Сутыгина Я.Н., Татарченко М.А., Пыжова И.Б. Современные методы лучевой терапии рака шейки матки. *Креативная хирургия и онкология*. 2021. Т. 11(1). С. 58-67. DOI: 10.24060/2076-3093-2021-11-1-58-67.
15. Yoo J. G., Lee S. J., Nam E. J., No J. H., Park J. Y., Song J. Y., Shin S. J., Yun B. S., Park S. T., Lee S. H., Suh D. H., Kim Y. B., Lee K. H. Clinical practice guidelines for cervical cancer: an update of the Korean Society of Gynecologic Oncology Guidelines. *J Gynecol Oncol*. 2025. Vol. 36. N 1. P. e70. DOI: 10.3802/jgo.2025.36.e70.
16. Tan L.T., Tanderup K., Hoskin P., Cooper R., Pötter R. Image-guided Adaptive Brachytherapy for Cervix Cancer - A Story of Successful Collaboration within the GEC-ESTRO GYN Network and the EMBRACE Studies. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2018. Vol. 30. Is 7. P. 397-399. DOI: 10.1016/j.clon.2018.04.005.
17. Андреева О.Б., Адылханов Т.А., Сандыбаев М.Н., Байсалбаева А.С., Жабагина А.С., Канапиянов К.З., Жабагин К.Т. Комплексная оценка общей токсичности при 3D-визуализируемой брахитерапии рака шейки матки. *Наука и Здравоохранение*. 2018. Т.20 (5). С. 74-79. https://newjournal.ssmu.kz/upload/iblock/0db/Nauka-i-Zdravookhranenie_5_2018.pdf.

18. Tanderup K, Ménard C, Polgar C, Lindegaard JC, Kirisits C, Pötter R. Advancements in brachytherapy. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017. Vol. 109. P. 15-25. DOI: 10.1016/j.addr.2016.09.002.
19. Chang J.S., Chang J.H., Kim N., Kim Y.B., Shin K.H., Kim K. Intensity Modulated Radiotherapy and Volumetric Modulated Arc Therapy in the Treatment of Breast Cancer: An Updated Review. *J Breast Cancer.* 2022. Vol. 25. Is 5. P. 349-365. DOI: 10.4048/jbc.2022.25.e37.
20. Sturdza A., Pötter R., Fokdal L.U., Haie-Meder C., Tan L.T., Mazeron R., Petric P., Šegedin B., Jurgenliemk-Schulz I.M., Nomden C., Gillham C., McArdle O., Van Limbergen E., Janssen H., Hoskin P., Lowe G., Tharavichitkul E., Villafranca E., Mahantshetty U., Georg P., Kirchheiner K., Kirisits C., Tanderup K., Lindegaard J.C. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiother Oncol.* 2016. Vol. 120. Is 3. P. 428-433. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.03.011.
21. Хмелевский Е.В., Каприн А.Д. Состояние радиотерапевтической службы России: сравнительный анализ и перспективы развития. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2017. №4. С. 38-41. DOI:10.17116/onkolog20176438-41
22. Bhatla N., Aoki D., Sharma D.N., Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri: 2025 update. *Int J Gynaecol Obstet.* 2025. Vol. 171. Suppl 1. P. 87-108. DOI: 10.1002/ijgo.70277.
23. Tantivatana T/, Rongsriyam K. Treatment outcomes of high-dose-rate intracavitary brachytherapy for cervical cancer: a comparison of Ir-192 versus Co-60 sources. *J Gynecol Oncol.* 2018. Vol. 29. Is 5. P. e86. DOI: 10.3802/jgo.2018.29.e86.
24. Fokdal L., Sturdza A., Mazeron R., Haie-Meder C., Tan L.T., Gillham C., Šegedin B., Jürgenliemk-Schultz I., Kirisits C., Hoskin P., Pötter R., Lindegaard J.C., Tanderup K. Image guided adaptive brachytherapy with combined intracavitary and interstitial technique improves the therapeutic ratio in locally advanced cervical cancer: Analysis from the retroEMBRACE study. *Radiother Oncol.* 2016. Vol. 120. Is 3. P. 434-440. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.03.020.
25. Pötter R., Tanderup K., Kirisits C., de Leeuw A., Kirchheiner K., Nout R., Tan L.T., Haie-Meder C., Mahantshetty U., Segedin B., Hoskin P., Bruheim K., Rai B., Huang F., Van Limbergen E., Schmid M., Nesvacil N., Sturdza A., Fokdal L., Jensen N.B.K., Georg D., Assenholt M., Seppenwoolde Y., Nomden C., Fortin I., Chopra S., van der Heide U., Rumpold T., Lindegaard J.C., Jürgenliemk-Schulz I. EMBRACE Collaborative Group. The EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2018. Vol. 9. P. 48-60. DOI: 10.1016/j.ctro.2018.01.001.
26. Zhang X., Lou H. Review of radiotherapy for cervical cancer. *Holist Integ Oncol.* 2025. Vol. 4. P. 64. DOI: 10.1007/s44178-025-00200-5.

27. Long B., Yang X., Bai Y. Latest updates on cervical cancer in 2025: A comprehensive review of pathogenesis, prevention, and therapeutic advances. *Bali Medical Journal*. 2025. Vol. 14. Is 2. P. 577-585. DOI: 10.15562/bmj.v14i2.5668.
28. Chargari C., Ducassou A., Laville A., Lucia F., Petit A., Flandin I., Cordoba A., Renard S., Demontoy S., Hannoun-Lévi J-M., Lafond C., Escande A. Radiotherapy and brachytherapy for cervical cancer: Recommendations of the Société française de radiothérapie oncologique. *Cancer/Radiothérapie*, 2025. Vol. 29. Iss. 7–8. P. 104753. DOI: 10.1016/j.canrad.2025.104753.
29. Varlotto J.M., Cardarelli G.A. Editorial: Recent advances in cervical cancer radiotherapy. *Front. Oncol.* 2023. Vol. 13. P. 1144797. DOI: 10.3389/fonc.2023.1144797.
30. Bouleftour W., Rowinski E., Louati S., Sotton S., Wozny A.S., Moreno-Acosta P., Mery B., Rodriguez-Lafrasse C., Magne N. A Review of the Role of Hypoxia in Radioresistance in Cancer Therapy. *Med Sci Monit*. 2021. Vol. 27. P. e934116. DOI: 10.12659/MSM.934116.
31. Gong L., Zhang Y., Liu C., Zhang M., Han S. Application of Radiosensitizers in Cancer Radiotherapy. *Int J Nanomedicine*. 2021. Vol. 16. P. 1083-1102. DOI:10.2147/IJN.S290438. Erratum in: *Int J Nanomedicine*. 2021. Vol. 16. P. 8139-8140. DOI: 10.2147/IJN.S352169.
32. Kishimoto S., Brender J.R., Chandramouli G.V.R., Saida Y., Yamamoto K., Mitchell J.B., Krishna M.C. Hypoxia-Activated Prodrug Evofosfamide Treatment in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Xenografts Alters the Tumor Redox Status to Potentiate Radiotherapy. *Antioxid Redox Signal*. 2021. Vol.35. Is 11. P. 904-915. DOI: 10.1089/ars.2020.8131.
33. Li Y., Zhao L., Li X-F. The Hypoxia-Activated Prodrug TH-302: Exploiting Hypoxia in Cancer Therapy. *Front. Pharmacol.* 2021. Vol. 12. P. 636892. DOI: 10.3389/fphar.2021.636892.
34. Biau J., Chautard E., Verrelle P., Dutreix M. Altering DNA Repair to Improve Radiation Therapy: Specific and Multiple Pathway Targeting. *Front. Oncol.* 2019. Vol. 9. P. 1009. DOI: 10.3389/fonc.2019.01009.
35. Geldof N.I., van Hulst R.A., Ridderikhof M.L., Teguh D.N. Hyperbaric oxygen treatment for late radiation-induced tissue toxicity in treated gynaecological cancer patients: a systematic review. *Radiat Oncol*. 2022. Vol. 17. Is 1. P. 164. DOI: 10.1186/s13014-022-02067-6.
36. Yadav D., O'Dwyer E., Agee M., Dutruel S.P., Mahajan S., Huicochea Castellanos S. Unraveling the Role of PET in Cervical Cancer: Review of Current Applications and Future Horizons. *Journal of Imaging*. 2025. Vol. 11. Is 2. P. 63. DOI: 10.3390/jimaging11020063.
37. Wardman P. Nitroimidazoles as hypoxic cell radiosensitizers and hypoxia probes: misonidazole, myths and mistakes. *Br J Radiol*. 2019. Vol. 92. Is 1093. P. 20170915. DOI: 10.1259/bjr.20170915.
38. Righini M.F., Durham A., Tsoutsou P.G. Hyperthermia and radiotherapy: physiological basis for a synergistic effect. *Front Oncol*. 2024. Vol. 14. P. 1428065. DOI: 10.3389/fonc.2024.1428065.

39. Van Dieren L., Quisenarts T., Licata M., Beddok A., Lellouch A.G., Ysebaert D., Saldien V., Peeters M., Gorbaslieva I. Combined Radiotherapy and Hyperthermia: A Systematic Review of Immunological Synergies for Amplifying Radiation-Induced Abscopal Effects. *Cancers (Basel)*. 2024. Vol. 16. Is 21. P. 3656. DOI: 10.3390/cancers16213656.
40. Rodionova O., Gusareva M., Sheiko E., Voshedskiy V., Sakun P., Vasilieva E., Karnaughova E., Solntseva A., Kosheleva N., Krokhmal Y., Pustovalova A., Chalabova T., Dontsov V., Kabanov S., Vlasov S. Combination ozone therapy as an effective method of radiomodification in chemoradiation treatment of patients with cervical cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2021. Vol. 39. P. e17515-e17515. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e17515.
41. Clavo B., Santana-Rodríguez N., Llontop P., Gutiérrez D., Suárez G., López L., Rovira G., Martínez-Sánchez G., González E., Jorge I.J., Perera C., Blanco J., Rodríguez-Esparragón F. Ozone Therapy as Adjuvant for Cancer Treatment: Is Further Research Warranted? *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018. Vol. 2018. P. 7931849. DOI: 10.1155/2018/7931849.
42. Smith N.L., Wilson A.L., Gandhi J., Vatsia S., Khan S.A. Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. *Med Gas Res*. 2017. Vol. 7. Is 3. P. 212-219. DOI: 10.4103/2045-9912.215752.
43. Simonetti V., Quagliariello V., Giustetto P., Franzini M., Iaffaioli R.V. Association of Ozone with 5-Fluorouracil and Cisplatin in Regulation of Human Colon Cancer Cell Viability: In Vitro Anti-Inflammatory Properties of Ozone in Colon Cancer Cells Exposed to Lipopolysaccharides. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2017. Vol. 2017. P. 7414083. DOI: 10.1155/2017/7414083.
44. Dogan R., Hafiz A.M., Kiziltan H.S., Yenigun A., Buyukpinarbaslili N., Eris A.H., Ozturan O. Effectiveness of radiotherapy+ozone on tumoral tissue and survival in tongue cancer rat model. *Auris Nasus Larynx*. 2018. Vol. 45. Is 1. P. 128-134. DOI: 10.1016/j.anl.2017.03.017.
45. Peirone C., Mestre V.F., Medeiros-Fonseca B., Colaço B., Pires M.J., Martins T., Gil da Costa R.M., Neuparth M.J., Medeiros R., Bastos M.M.S.M., Marques-Magallanes J.A., Oliveira P.A. Ozone therapy prevents the onset of dysplasia in HPV16-transgenic mice-A pre-clinical efficacy and safety analysis. *Biomed Pharmacother*. 2018. Vol. 104. P. 275-279. DOI: 10.1016/j.bioph.2018.05.018.
46. Tirelli U., Valdenassi L., Franzini M., Pandolfi S., Fisichella R., Chirumbolo S. Oxygen-ozone autohemotherapy in breast cancer patients suffering from fatigue and musculoskeletal pain upon aromatase inhibitors treatment: a case-series study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023. Vol. 27. Is 23. P. 11643-11652. DOI: 10.26355/eurrev_202312_34602.
47. Roncati L. Ozone–Oxygen Therapy to Prevent HPV–Related Cancers of the Lower Gynecological Tract in Infected Patients: The Rationale for Further Developments. *Cancers*. 2025. Vol. 17. Is 3. P. 543. DOI: 10.3390/cancers17030543.

48. Guo J., Guo J., Cheng B., Gong M., Sun X., Zhang H., Ma J. Ozone enhances the efficacy of radiation therapy in esophageal cancer. *J Radiat Res.* 2024. Vol. 65. Is 4. P. 467-473. DOI: 10.1093/jrr/rrae041.
49. Rodriguez Molina A.F., Contreras Galindo D.A. High-Dose Ozone Therapy in Oncology Patients: Efcacy, Mechanisms, and Therapeutic Potential. *J Can Ther Res.* 2024. Vol. 4. Is 1. P. 1-8. DOI: 10.52793/JCTR.2024.4(1)-36.
50. Lei L., Xue X., Feng G., Wang X., Jiang Y. Medical ozone treatment for pain, fatigue, anxiety, and depression in cancer patients: a scoping review. *Front. Psychol.* 2025. Vol. 16. P. 1687754. DOI:10.3389/fpsyg.2025.1687754.
51. Baeza-Noci J., Pinto-Bonilla R. Systemic Review: Ozone: A Potential New Chemotherapy. *International Journal of Molecular Sciences.* 2021. Vol. 22. Is 21. P. 11796. DOI: 10.3390/ijms222111796/.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.