

## ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

Токтоналиева А.Н., Султангазиева Б.Б., Макиева К.Б., Туманбаев А.М.,  
Макимбетов Э.К.

*Кыргызско-Российский Славянский университет, Бишкек, e-mail: makimbetovemil@rambler.ru*

Онкогинекологические заболевания включают рак шейки матки, рак эндометрия, злокачественные опухоли яичников и рак вульвы. В структуре онкологической заболеваемости у женщин они составляют от 20% до 25% случаев. Лечение этих опухолей комплексное и включает хирургические, лучевые, химиотерапевтические и гормональные методы. В данной обзорной статье рассмотрены возможности использования фотодинамической терапии в онкогинекологической практике. Фотодинамическая терапия (ФДТ) — это метод лечения, при котором используются фотосенсибилизирующий агент, источник света и кислород для того, чтобы вызвать прямой цитотоксический эффект. Применение ФДТ при гинекологических злокачественных новообразованиях является относительно новым методом лечения, который предусматривает радикальный и паллиативный подходы. Так, при раке шейки матки ФДТ используется в качестве альтернативной терапии для удовлетворения потребностей растущего числа молодых пациентов, ожидающих сохранения фертильности, а также группы больных, у которых имеется высокий риск осложнений от оперативного вмешательства. Также ФДТ может быть использована в случаях, когда пациенты отказываются от других методов лечения, таких как лучевая терапия или операция. ФДТ можно проводить без анестезии, поскольку во время процедуры пациент не испытывает боли. Кроме того, во время ФДТ не возникает кровотечения; способность половозрелого организма производить жизнеспособное потомство может быть сохранена при относительно неповрежденной шейке матки, поскольку не было отмечено побочных эффектов ФДТ на течение беременности и родов. По некоторым данным, у 85% пациентов с метастатическим поражением кожи при раке гениталий наблюдался полный ответ на лечение ФДТ. У 27% пациентов с распространенным раком влагалища и шейки матки был полный ответ на ФДТ, который равнялся 28 месяцам. Побочные эффекты лечения включали такие симптомы, как ощущение жжения, боли и отек в месте лечения. В некоторых случаях это требовало использования обезболивающих препаратов.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, гинекологические злокачественные новообразования, рак, вульва, влагалище, шейка матки, яичники, эндометрий.

## PHOTODYNAMIC THERAPY FOR ONCOGYNECOLOGICAL NEOPLASMS

Toktonaliev A.N., Sultangazieva B.B., Makieva K.B., Tumanbayev A.M., Makimbetov E.K.

*Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, e-mail: makimbetovemil@rambler.ru*

Oncogynecological diseases include cervical cancer, endometrial cancer, malignant ovarian tumors and vulvar cancer. In the structure of oncological morbidity in women, they account for 20% to 25% of cases. The treatment of these tumors is complex and includes surgical, radiation, chemotherapeutic and hormonal treatment. This review article discusses the possibilities of using photodynamic therapy in oncogynecological practice. Photodynamic therapy (PDT) is a treatment method that uses a photosensitizing agent, a light source and oxygen in order to cause a direct cytotoxic effect. The use of PDT in gynecological malignancies is a relatively new method of treatment, which provides for radical and palliative approaches. Thus, in cervical cancer, PDT is used as an alternative therapy to meet the needs of a growing number of young patients waiting for fertility preservation, as well as a group of patients who have a high risk of complications from surgery. PDT can also be used in cases where patients refuse other methods of treatment, such as radiation therapy or surgery. PDT can be performed without anesthesia, since the patient does not experience pain during the procedure. In addition, during PDT, there is no bleeding and the ability of a sexually mature organism to produce viable offspring. It can be preserved with a relatively intact cervix, since there were no side effects of PDT during pregnancy and childbirth. According to some data, 85% of patients with metastatic skin lesions with genital cancer had a complete response to PDT treatment. 27% of patients with advanced vaginal and cervical cancer had a complete response to PDT, which was equal to 28 months. Side effects of the treatment included symptoms such as burning sensation, pain and swelling at the treatment site. In some cases, this required the use of painkillers.

Keywords: photodynamic therapy, gynecological malignancies, cancer, vulva, vagina, cervix, ovaries, endometrium.

В современной фотодинамической терапии (ФДТ) используются фотосенсибилизирующий агент, источник света и кислород, чтобы вызвать лечебный эффект при солидных злокачественных опухолях. Фотодинамическая терапия представляет собой процесс фотоактивации или фотосенсибилизации, при котором фотосенсибилизатор активируется при соответствующих длинах волн. Фотосенсибилизирующий агент обычно вводят системно, а затем производят задержку в 48–72 часа, чтобы позволить нормальной здоровой ткани очиститься от фотосенсибилизирующего агента. Пораженная область затем подвергается воздействию источника света с определенной длиной волны и интенсивностью, который активирует фотосенсибилизирующий агент, накопившийся в клеточной мембране, что вызывает фотодинамическую реакцию. Эта фотодинамическая реакция характеризуется фотохимическим образованием синглетного кислорода (возбужденное состояние молекулярного кислорода), которое вызывает как клеточный, так и сосудистый некроз [1]. ФДТ нацелена не только на опухолевые клетки, но и на новую сосудистую сеть, которая снабжает опухоль кислородом и питательными веществами. ФДТ вызывает прямое цитотоксическое действие (оксидативный стресс) на опухолевые клетки и инициирует противоопухолевый ответ со стороны воспалительной и иммунной систем хозяина по мере разрушения опухолевых клеток и воздействия раковых антигенов [2].

Использование света для лечения болезней человека восходит к египетской, индийской и китайской цивилизациям, которые использовали свет для лечения различных заболеваний, включая рахит, витилиго и рак кожи. ФДТ появилась в области биологических и медицинских наук и нашла отражение в медицинской литературе в 1960-х гг. после того, как Липсон и Балдес сообщили, что неопластическая ткань, содержащая фотосенсибилизатор из смеси порфиринов, может флуоресцировать при облучении ультрафиолетовым светом [2]. Эта новаторская работа привела к изучению ФДТ Т. Дж. Догерти в Институте рака Розуэлл-Парка (RPCI) как в клинических, так и в доклинических исследованиях рака в 1970-х гг. [3].

Исторически ФДТ использовалась при гинекологических злокачественных новообразованиях с паллиативной и радикальной целью с многообещающими результатами. Использование ФДТ при лечении гинекологических злокачественных новообразований является относительно новым подходом, первая серия случаев которого была опубликована в литературе в середине 1980-х гг. Это исследование представляло собой серию случаев из пяти пациентов, которые показали смешанный ответ на лечение ФДТ. С тех пор было опубликовано описание нескольких серий случаев с участием пациенток с гинекологическими злокачественными новообразованиями, в которых сообщалось о частоте полного ответа от 24% до 82% [3, 4, 5].

В области гинекологии ФДТ применялась для лечения не только злокачественных новообразований, но и предраковых поражений шейки матки. Тем не менее, трудно оценить эффективность этого метода лечения в этой популяции пациентов, поскольку многие из этих поражений регрессируют без лечения. В этих работах описано лечение пациентов с широким спектром первичных опухолей, включая предраковые поражения шейки матки. Также было показано, что ФДТ эффективна при раке вульвы, болезни Педжета вульвы, карциноме вульвы и влагалища, а также аденокарциноме эндометрия и яичников [6].

Цель научного обзора состояла в анализе современных данных о возможностях фотодинамической терапии при онкологических заболеваниях репродуктивной системы женщин.

**Материал и методы исследования.** В этой статье нами обобщены недавние публикации в доступной литературе по использованию фотодинамической терапии злокачественных опухолей шейки матки, рака тела матки, яичников и вульвы. Также, основываясь на сторонних научных публикациях, мы изучили возможности фотодинамической терапии при внутриэпителиальных опухолевых поражениях шейки матки или предраке. Для выбора соответствующих статей, опубликованных за период с 2010 по 2021 гг., был проведен поиск по терминам «фотодинамическая терапия», «гинекологические злокачественные новообразования», «рак», «вульва», «влагалище», «шейка матки», «яичники», «эндометрий» в MEDLINE, PUBMED, Medical Databases, Index of Patent Offices World-Wide и NORD Rare Disease Database. Были использованы результаты обобщенных некоторых описательных и аналитических эпидемиологических данных.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Израильские ученые Paul C. Mayor и Shashikant Lele (2016 г.) с 1985 по 2015 гг. провели лечение с помощью ФДТ пациенток с первичными новообразованиями яичников, эндометрия, вульвы, шейки матки и болезнью Педжета. У этих пациентов были множественные сопутствующие заболевания, из-за которых они не могли получить стандартное лечение (хирургическое вмешательство, лучевую или химиотерапию), некоторые из них отказались от стандартного лечения по личным причинам или исчерпали все другие методы лечения. Пациенткам проводилась системная внутривенная инъекция Фотофрина II в дозе 2 мг/кг. Этот протокол позволяет проводить лечение поражений (с воздействием красного света) в течение 30 дней. Указанные ученые ретроспективно оценили реакцию пациента на ФДТ и определили полный ответ как отсутствие обнаруживаемых поражений в области лечения. Также они определили частичный ответ как уменьшение диаметра поражения не менее чем на 50%, а отсутствие ответа определили как уменьшение диаметра поражения менее чем на 50%. У пациенток с прогрессирующим заболеванием наблюдалось увеличение опухолевой массы в пределах обрабатываемой

области. В когорте больных с первичными новообразованиями яичников, эндометрия, вульвы, шейки матки и болезнью Педжета (n=35) было проведено 48 сеансов ФДТ, из них 28 пациентов получили один курс лечения, пять пациентов получили два курса лечения, два пациента получили три курса лечения и один пациент получил четыре курса лечения. Одиннадцать из тринадцати (85%) пациентов с метастатическим поражением кожи имели полный ответ. Шесть из двадцати двух (27%) пациенток с метастатическим вагинальным, цервикальным рецидивами и рецидивом, распространяющимся на анус, имели полный ответ на терапию со средним временем ответа 28 месяцев. Ретроспективно было отмечено, что у пациентов с поражением опухоли глубиной более 2 см ответ на лечение был менее выраженным, так как глубина проникновения красного света при ФДТ составляет около 2 см [7].

ФДТ используется в качестве альтернативной терапии для удовлетворения потребностей растущего числа молодых пациентов, ожидающих сохранения фертильности, а также для специальной категории пациентов с высоким риском осложнений и тех больных, кто отказывается от операции. ФДТ можно проводить без анестезии, поскольку во время процедуры пациент не испытывает боли. Кроме того, во время ФДТ не возникает кровотечения, и способность к воспроизведению потомства может быть сохранена при относительно неповрежденной шейке матки, поскольку не было отмечено побочных эффектов ФДТ на течение беременности и родов [8] .

Xiaohu Dong с коллегами (2021 г.) показали, что ФДТ с применением гиперического (полициклический ароматический нафтодиантрон) может ингибировать пролиферацию различных опухолевых клеток, включая рак мочевого пузыря, толстой кишки, молочной железы, шейки матки, глиому, лейкемию, рак печени, меланому, лимфому и рак легких. Эффект в первую очередь опосредуется митоген-активируемой протеинкиназой p38 (MAPK), JNK, PI3K, CCAAT-энхансер-связывающим белком, гомологичным белком (CHOP)/TRIB3/Akt/mTOR, TRAIL/TRAIL-рецептором, c-Met и эфрин- Eph, митохондриями и внешними сигнальными путями. Кроме того, фотодинамическая терапия с применением гиперического в сочетании с химиотерапевтическими агентами или таргетной терапией более эффективно подавляет рост опухолевых клеток, что было исследовано *in vivo* [9].

Целью исследования M.S. Afanasiev и др. (2022 г.) было провести ретроспективный анализ эффективности ФДТ при лечении рака шейки матки на ранних стадиях, а также анализ элиминации ВПЧ с помощью ФДТ. Пациентам был проведен несколько курсов ФДТ, где в качестве фотосенсибилизатора выступал кислород. Эффект лечения зависел от индивидуальной реакции и ответа опухоли на терапию после первого сеанса. Многокурсовой подход был выполнен в течение двух месяцев. Лечение проводилось с 2015 по 2020 гг. У этих пациентов оценивали вероятность безрецидивного периода по шкале Каплана–Мейера через

60 месяцев, а также изучали элиминацию ВПЧ. Результаты показали, что элиминация ВПЧ произошла в 82% случаев через 3 месяца после ФДТ ( $R^2$ , или R-квадрат, статистический показатель, представляющий долю дисперсии для зависимой переменной, которая объясняется независимой переменной или переменными в регрессионной модели, был равен 0,71). Среди проанализированных случаев полная элиминация ВПЧ выявлена более чем в 90% случаев. Вероятность безрецидивного течения рака шейки матки составляет 0,8 (ДИ 95%: 0,53–1) через 60 месяцев. У больных отмечались невыраженные (35,7%) и в некоторых случаях выраженные (28,6%) лейкоцитарные реакции в виде лейкопении через 3 месяца после ФДТ [10].

В другом исследовании G. Tosti и соавторы (2018 г.) представили и обсудили результаты отдельных исследований по фотодинамической терапии в лечении интраэпителиальной неоплазии вульвы. В целом частота полного гистологического ответа колебалась от 20% до 67%, а частота клинического ответа варьировала от 52% до 89% в соответствии с различными исследованиями и сериями случаев [11].

В Китае (Пекин) был проведен проспективный скрининг на интраэпителиальные неоплазии шейки матки (R. Ran и др., 2021). Первичной задачей исследования было определение частоты ремиссии при интраэпителиальных дисплазиях и папилломавирусных инфекциях. Вторичной задачей в этих случаях было выявление симптомов и побочных эффектов после использования 5-аминолевулиновой кислоты (АЛК) в качестве сенсibilизатора при ФДТ. 54 пациента с интраэпителиальными неоплазиями шейки матки и персистирующей папилломавирусной инфекцией высокого риска были зарегистрированы и разделены на три группы: группа плоскоклеточного интраэпителиального поражения высокой степени (10 пациентов), группа плоскоклеточного интраэпителиального поражения низкой степени (33 пациента) и группа с обычной папилломавирусной инфекцией (11 пациентов). При этом 49 из 54 пациентов завершили шесть сеансов лечения и 46 из 49 пациентов завершили последующее наблюдение. После шести сеансов лечения частота ремиссии в первой группе составила 71,4% (5/7) в группе с обычной ВПЧ-инфекцией, 63,6% (14/22) – в группе с низкой степенью риска ВПЧ-инфекции и 50% (4/8) – в группе с инфекцией высокого риска. Частота гистологической ремиссии составила 80% (4/5) в группе с обычной ВПЧ-инфекцией, 69,57% (16/23) – в группе низкого риска ВПЧ и 75% (6/8) – в группе высокого риска. Показатели улучшения симптомов в группе обычной ВПЧ-инфекции, в группе низкого и в группе высокого риска составили 100% (5/5), 66,67 % (5/15) и 71,43% (5/7) соответственно. Серьезных нежелательных явлений или системных побочных эффектов при лечении не наблюдалось [12].

Побочные эффекты лечения ФДТ, где фотосенсибилизирующим агентом выступали наноматериалы с активными формами кислорода, по данным исследователей, включали

ощущение жжения от умеренной до сильной степени, боль и отек в месте лечения, требующие иногда наркотических обезболивающих для купирования симптомов. Эти симптомы исчезли в течение одного или двух месяцев лечения ФТД. Пациентки с рецидивами при раке влагалища также имели сходные побочные эффекты, требующие наркотического обезболивания на срок до 3 недель после лечения. Примечательно, что смертельные осложнения у больных, получивших фотодинамическую терапию, не отмечались. Также не было выявлено никаких изменений в почечной или печеночной функциях [13].

Интеграция мультимодальной терапии злокачественных опухолей в одну платформу может показать большие перспективы в преодолении недостатков традиционной одномодальной терапии и повышении терапевтической эффективности при гинекологическом раке. В недавнем исследовании авторы (J.H. Na и Y.J. Kim, 2021 г.) использовали феофорбид а (Pheo a)/лиганд-мишень (аналог эпитопа онкопротеина E7, EAE7)-конъюгированный поли( $\gamma$ -глутаминовая кислота) ( $\gamma$ -PGA)/поли(лактид-со-гликолид)-блок- полимерные наночастицы поли (этиленгликоля) метилового эфира (MPEG-PLGA)/гиалуроновой кислоты (PPHE) методом самосборки и инкапсуляции для комбинированного лечения ВПЧ-инфекции фотодинамической терапией с помощью холодной атмосферной плазмы (CAP). Синтезированные полимерные наночастицы PPHE имели квазисферическую форму со средним диаметром  $80,5 \pm 17,6$  нм в водном растворе. Результаты анализов эффективности ФДТ *in vitro* показали, что PPHE обладает превосходной активностью ФДТ в отношении клеток CaSki из-за повышенной способности нацеливания. Кроме того, комбинированное лечение ФДТ/CAP более эффективно ингибировало рост клеток рака шейки матки, вызывая повышенную внутриклеточную генерацию активных форм кислорода и апоптозную гибель клеток. Более того, трехмерная модель клеточной культуры четко подтвердила синергетическую терапевтическую эффективность комбинированной терапии ФДТ и CAP с использованием PPHE на клетках CaSki [14].

Одним из важных аспектов лечения при ФДТ является способ доставки лекарств. Традиционная противоопухолевая терапия рака шейки матки включает хирургическое вмешательство, лучевую терапию и химиотерапию. Однако эти методы сопровождаются некоторыми очевидными недостатками. ФДТ считается новым малоинвазивным методом лечения рака шейки матки. В последние годы были синтезированы новые фотосенсибилизаторы из-за большой длины волны поглощения, хорошей растворимости и высокой способности воздействовать на опухоль. Исследования, проведенные Wenwen Guo и иными (2019 г.), также показали, что синергетическое сочетание наноматериалов с фотосенсибилизатором приводит к значительным преимуществам клинического эффекта по сравнению с использованием только низкомолекулярных фотосенсибилизаторов. Соединения

могут выступать как в качестве системы доставки лекарств, так и в качестве фотосенсибилизатора, усиливая фотодинамический эффект [15].

Следующим объектом лечения является склерозирующий лишай вульвы, который представляет хроническое и неизлечимое заболевание, вызывающее различные неприятные симптомы и серьезные последствия. В исследовании, проведенном в Польше, приняли участие 102 пациентки в возрасте от 19 до 85 лет, страдающие склерозирующим лишаем вульвы. Пациенткам проводилась фотодинамическая терапия. В ходе ФДТ использовалась 5%-ная 5-аминолевулиновая кислота в форме геля. Пораженные участки облучали галогенной лампой PhotoDyn 501 (590–760 нм) в течение 10 минут. Лечение повторяли еженедельно в течение 10 недель. Результаты показали, что ФДТ произвела хороший терапевтический эффект (полная или частичная клиническая ремиссия) с показателем улучшения у 87,25% пациентов, страдающих склерозирующим лишаем. Наибольший вульвоскопический ответ наблюдался в виде уменьшения субэпителиальных экхимозов и телеангиэктазий (78,95%), а также уменьшения эрозий и трещин (70,97%). Частичная ремиссия лихенификации с гиперкератозом наблюдалась в 51,61% случаев. Наименьший ответ наблюдался при уменьшении атрофических поражений (улучшение в 37,36% случаев). Авторы сделали заключение, что пациенты, страдающие склерозирующим лишаем вульвы, продемонстрировали положительную реакцию на фотодинамическую терапию и лечение было хорошо переносимым [16].

В другом сообщении указывается, что ФДТ была успешно использована при терапии лимфангиомы вульвы. При этом эффект в виде исчезновения опухоли после такого лечения сохранялся в течение многих лет и в большинстве случаев рецидивов не было отмечено. Необходимо отметить, что рецидивы лимфангиомы вульвы после чисто хирургического лечения являются частыми [17].

**Заключение и выводы.** Фотодинамическая терапия остается экспериментальным методом лечения гинекологических рецидивов. Реальная польза фотодинамической терапии при интраэпителиальной неоплазии вульвы заключается в ее способности лечить многоочаговое заболевание с минимальной деструкцией тканей, сохранением анатомии вульвы и отличными косметическими результатами. В настоящее время использование ФДТ при гинекологических злокачественных новообразованиях показано при злокачественных опухолях вульвы, влагалища и шейки матки, а также при вовлечении в опухолевый процесс прилежащей кожи. Применение фотодинамической терапии во многих центрах показало многообещающие результаты, которые заключались в облегчении симптомов гинекологических злокачественных заболеваний или лечении рецидивов данных патологий с частотой полного ответа до 85%. Обзор литературы также показал, что ФДТ является

эффективным методом лечения интраэпителиальной неоплазии вульвы, инвазивного и преинвазивного рака шейки матки. Также необходимо отметить, что фотодинамическая терапия может быть успешно применена при некоторых доброкачественных поражениях, таких как склерозирующий лишай вульвы и лимфангиома вульвы.

### Список литературы

1. Godoy H., Vaddadi P., Cooper M., Frederick P.J., Odunsi K., Lele S. Photodynamic therapy effectively palliates gynecologic malignancies. *European Journal of Gynecologic Oncology*. 2013. vol. 34. P.00–302. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.12.196.
2. Lipson R.L., Baldes E.J., Olsen A.M. Hematoporphyrin derivative: A new aid for endoscopic detection of malignant disease. *Journal Thoracic Cardiovascular Surgery*. 1961. vol. 42. P. 623–629.
3. Dougherty T.J., Lawrence G., Kaufman J.H., Boyle D., Weishaupt K.R., Goldfarb A. Photoradiation in the treatment of recurrent breast carcinoma. *Journal National Cancer Institute*. 1979. vol. 62. P. 231–237.
4. Natashis Shishkova, Olga Kuznetsova, Temirbolat Berezov. Photodynamic therapy for gynecological diseases and breast cancer. *Cancer Biology & Medicine*. 2012. vol. 9 (1). P. 9-17. DOI: 10.3969/j.issn.2095-3941.2012.01.002.
5. Zhang Q., Li L. Photodynamic combinational therapy in cancer treatment. *Journal of the Balkan Union of Oncology*. 2018. vol. 23 (3). P. 561-567.
6. Agostinis P., Berg K., Cengel K.A., Foster T.H., Girotti A.W., Gollnick S.O., Hahn S.M., Hamblin M.R., Juzeniene A., Kessel D., Korbelik M., Moan J., Mroz P., Nowis D., Piette J., Wilson B.C., Golab J. Photodynamic therapy of cancer: an update. *A Cancer Journal for Clinicians*. 2011. vol. 61 (4). P. 250-81. DOI: 10.3322/caac.20114.
7. Paul C. Mayor and Shashikant Lele. Photodynamic Therapy in Gynecologic Malignancies: A Review of the Roswell Park Cancer Institute Experience. *Cancers (Basel)*. 2016. vol. 8 (10). P. 88. DOI: 10.3390/cancers8100088.
8. Guo W., Sun C., Jiang G., Xin Y. Recent Developments of Nanoparticles in the Treatment of Photodynamic Therapy for Cervical Cancer. *Anticancer Agents in Medicinal Chemistry*. 2019. vol. 19 (15). P. 1809-1819. DOI: 10.2174/1871520619666190411121953.
9. Xiaoxv Dong, Yawen Zeng, Zhiqin Zhang, Jing Fu , Longtai You, Yuanyuan He, Yang Hao, Zili Gu, Zhenfeng Yu, Changhai Qu, Xingbin Yin, Jian Ni, Luis J Cruz. Hypericin-mediated photodynamic therapy for the treatment of cancer: a review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2021. vol. 8. no. 73 (4). P. 425-436. DOI: 10.1093/jpp/rgaa018.



10. Afanasiev M.S., Dushkin A.D., Grishacheva T.G., Afanasiev S.S., Karaulov Academician A.V. Photodynamic therapy for early-stage cervical cancer treatment. *Photodiagnosis Photodynamic Therapy*. 2022. vol. 37. P. 102620. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2021.102620.
11. Tosti G., Iacobone A.D., Preti E.P., Vaccari S., Barisani A., Pennacchioli E., Cantisani C. The Role of Photodynamic Therapy in the Treatment of Vulvar Intraepithelial Neoplasia. *Biomedicines*. 2018. vol. 2. no. 6 (1). P. 13. DOI: 10.3390/biomedicines6010013.
12. Ran R., Wang M., Li X., Liu Q. A prospective study of photodynamic therapy for cervical squamous intraepithelial lesion. *Photodiagnosis Photodynamic Therapy*. 2021. vol. 34. P. 102185. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2021.102185.
13. Li X., Lovell J.F., Yoon J., Chen X. Clinical development and potential of photothermal and photodynamic therapies for cancer. *National Review of Clinical Oncology*. 2020. vol. 17 (11). P. 657-674. DOI: 10.1038/s41571-020-0410-2.
14. Ha J.H., Kim Y.J. Photodynamic and Cold Atmospheric Plasma Combination Therapy Using Polymeric Nanoparticles for the Synergistic Treatment of Cervical Cancer. *International Journal of Molecular Science*. 2021. vol. 25. no. 22 (3). P. 1172. DOI: 10.3390/ijms22031172.
15. Wenwen Guo, Chao Sun, Guan Jiang, Yong Xin. Recent Developments of Nanoparticles in the Treatment of Photodynamic Therapy for Cervical Cancer. *Anticancer Agents in Medical Chemistry*. 2019. vol. 19 (15). P. 1809-1819. DOI: 10.2174/1871520619666190411121953.
16. Maździarz A., Osuch B., Kowalska M., Nalewczyńska A., Śpiewankiewicz B. Photodynamic therapy in the treatment of vulvar lichen sclerosus. *Photodiagnosis Photodynamic Therapy*. 2017. vol. 19. P. 135-139. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2017.05.011.
17. Belotto R., Santos R.E., Tardivo J.P., Fernandes R., Baptista M., Itri R., Chavantes M.C. Photodynamic therapy in vulvar lymphangioma: Case report. *Photodiagnosis Photodynamic Therapy*. 2019. vol. 25. P. 84-86. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2018.09.001.