

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2025 • том 19 • № 5

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2025 Vol. 19 No 5

<https://gynecology.ru>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 545-54-95; эл. почта: info@irbis-4.ru.



Оценка уровня фактора роста эндотелия сосудов в крови пациенток с вульвовагинальной атрофией

О.С. Гридасова¹, Д.Х. Хизроева², А.Г. Солопова², А.Е. Иванов³,
Д.В. Блинов^{4,5,6}, А.Ю. Татаринцева²

¹Клиника «Real Trans Hair»; Россия, 115191 Москва, ул. 3-я Рошинская, д. 6;

²ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);
Россия, 119048 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»;
Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А, стр. 7;

⁴Институт Превентивной и Социальной Медицины; Россия, 101000 Москва, Лялин переулок, д. 11–13/1;

⁵АНО ДПО «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Газа»; Россия, 123056 Москва, 2-я Брестская ул., д. 5, с. 1–1а;

⁶ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии Федерального
медико-биологического агентства»; Россия, 141551 Московская область, деревня Голубое, ул. Родниковая, стр. 6, к. 1

Для контактов: Джамиля Хизриевна Хизроева, e-mail: jamatotu@gmail.com

Резюме

Введение. Ангиогенез является важным процессом роста и развития сосудов в норме, при заживлении ран и решающим фактором прогрессирования опухолей. Одним из главных стимуляторов ангиогенеза является фактор роста эндотелия сосудов (англ. vascular endothelial growth factor, VEGF), в присутствии которого эндотелиальные клетки начинают активно пролиферировать и мигрировать; в злокачественных опухолях VEGF поддерживает развитие опухолевых сосудов, что, возможно, имеет корреляцию с прогнозом и диагностикой рака.

Цель: оценить концентрацию VEGF в крови у пациенток с вульвовагинальной атрофией (ВВА) и гормон-зависимыми злокачественными опухолями репродуктивной системы женщин (молочных желез, цервикального канала, яичников и эндометрия), гормон-зависимыми доброкачественными опухолями женской репродуктивной системы и у здоровых женщин.

Материалы и методы. Проведено поперечное исследование, которое включало 68 диагностированных случаев ВВА и рака женских репродуктивных органов (группа 1) – рак молочной железы (РМЖ), рак цервикального канала (РЦК), рак эндометрия (РЭ), рак яичников (РЯ); 53 женщины с ВВА и доброкачественными заболеваниями женских половых органов (группа 2) и 80 здоровых женщин перименопаузального периода без гинекологической патологии (контрольная группа). Гистопатологическим типом злокачественных новообразований (ЗНО) являлась аденокарцинома, стадия 1А. Оценка концентраций VEGF в плазме крови проводилась с помощью иммуноферментного анализа. Образцы крови получали путем пункции периферической вены перед хирургическим вмешательством. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы StatTech v. 4.8.5 (ООО «СтатТех», Россия).

Результаты. Медианный уровень VEGF в плазме 80 здоровых женщин (контрольная группа) составил 190 (диапазон 40,00–661,50) пг/мл, в группе 1 – 452,0 (диапазон 69,98–2808,44) пг/мл и в группе 2 – 323,0 (диапазон 95,7–1100,0) пг/мл. Медианный уровень и межквартильный размах VEGF у 30 больных с ВВА и РМЖ, 10 больных с ВВА и РЦК, 10 больных с ВВА и РЭ и 9 больных с ВВА и РЯ составили 632,0 [360,0–1110,5] пг/мл, 228,0 [209,5–238,5] пг/мл, 448,0 [422,0–499,5] пг/мл и 503,0 [211,0–1337,0] пг/мл, соответственно. Концентрации VEGF у больных с ВВА и РМЖ, РЯ и РЭ были значимо выше, чем у здоровых женщин (U-критерий Манна-Уитни, $p = 0,001$, $p = 0,021$ и $p < 0,0001$, соответственно). Но у больных с ВВА и РЦК уровень VEGF не имел статистически значимых различий по сравнению со здоровыми женщинами. Медианный уровень VEGF в плазме у пациенток с ВВА и доброкачественными заболеваниями

ями женских половых органов составил 323,0 (диапазон 95,7–1100,0) пг/мл, что демонстрирует статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой ($p = 0,007$).

Заключение. Выявлены существенные различия между концентрацией VEGF у женщин с ВВА и злокачественными опухолями репродуктивной системы и у женщин с ВВА и доброкачественными новообразованиями женских половых органов по сравнению с контрольной группой здоровых женщин. Полученные результаты указывают на важную роль VEGF в процессах ангиогенеза, ассоциированным со злокачественными заболеваниями. Повышенная экспрессия VEGF у женщин с ВВА по сравнению с группой здоровых женщин может быть связана с нарушениями васкуляризации и регенерации тканей влагалища и вульвы, которые дополнительно усиливаются при злокачественных процессах.

Ключевые слова: вульвовагинальная атрофия, фактор роста эндотелия сосудов, ангиогенез, рак молочной железы, РМЖ, рак цервикального канала, РЦК, рак эндометрия, РЭ, рак яичников, РЯ

Для цитирования: Гридасова О.С., Хизроева Д.Х., Солопова А.Г., Иванов А.Е., Блинов Д.В., Татаринцева А.Ю. Оценка уровня фактора роста эндотелия сосудов в крови пациенток с вульвовагинальной атрофией. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2025;19(5):727–736. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.684>.

Assessing blood vascular endothelial growth factor level in patients with vulvovaginal atrophy

Olga S. Gridasova¹, Jamilya Kh. Khizroeva², Antonina G. Solopova², Alexander E. Ivanov³, Dmitry V. Blinov^{4,5,6}, Alena Yu. Tatarintseva²

¹*Clinic "Real Trans Hair"; 6 3-ya Rozhinskaya Str., Moscow 115191, Russia;*

²*Sechenov University; 8 bldg. 2, Trubetskaya Str., Moscow 119048, Russia;*

³*Yudin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 18A bldg. 7, Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia;*

⁴*Institute for Preventive and Social Medicine; 11–13/1 Lyalin Pereulok, Moscow 101000, Russia;*

⁵*Moscow Haass Medical – Social Institute; 5 bldg. 1–1a, 2-ya Brestskaya Str., Moscow 123056, Russia;*

⁶*Federal Scientific and Clinical Center for Medical Rehabilitation and Balneology, Federal Medical-Biological Agency; 6 bldg. 1, Rodnikovaya Str., Village Goluboe, Moscow region 141551, Russia*

Corresponding author: Jamilya Kh. Khizroeva, e-mail: jamatotu@gmail.com

Abstract

Introduction. Angiogenesis is essential for growth and development of blood vessels in normal tissues, during wound healing, and a crucial factor in tumor progression. One of the main stimulators of angiogenesis is vascular endothelial growth factor (VEGF) that promotes active endothelial cell proliferation and migration. In malignant tumors, VEGF supports the development of tumor vessels, which may correlate with cancer prognosis and diagnosis.

Aim: to assess blood VEGF level in patients with vulvovaginal atrophy (VVA) and hormone-dependent malignant tumors of the female reproductive system (breast, cervical, ovarian, and endometrial cancers), in women with VVA and hormone-dependent benign tumors of the female reproductive system and healthy women.

Materials and Methods. A cross-sectional study assessed 68 diagnosed cases of VVA and cancer of the female reproductive organs (group 1) – with breast cancer (BC), cervical cancer (CC), endometrial cancer (EC), ovarian cancer (OC); 53 women with VVA and benign diseases of the female genital organs (group 2) and 80 healthy perimenopausal women without gynecological pathology (control group). Adenocarcinoma, stage 1A was verified as a histopathological type of malignant neoplasms. Plasma VEGF concentrations were quantitated using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Blood samples were obtained by puncturing a peripheral vein before surgery. Statistical data processing was performed using the StatTech v. 4.8.5 program (StatTech LLC, Russia).

Results. The median plasma VEGF level in 80 healthy women (control group) comprised 190 (range 40.00–661.50) pg/ml, in group 1 – 452.0 (range 69.98–2808.44) pg/ml and in group 2 – 323.0 (range 95.7–1100.0) pg/ml. The median VEGF level and interquartile range in 30 patients with BBA and BC, 10 patients with BBA and CC, 10 patients with BBA and EC, and

9 patients with BBA and OC was 632.0 [360.0–1110.5] pg/ml, 228.0 [209.5–238.5] pg/ml, 448.0 [422.0–499.5] pg/ml and 503.0 [211.0–1337.0] pg/ml, respectively. VEGF concentrations in patients with VVA and BC, OC and EC were significantly higher than in healthy women (Mann-Whitney U-test, $p = 0.001$, $p = 0.021$ and $p < 0.0001$, respectively). However, in patients with BBA and CC, VEGF levels did not significantly differ from those in healthy women. The median plasma VEGF level in patients with BBA and benign diseases of the female genital organs vs. control group was significantly elevated reaching 323.0 (range 95.7–1100.0) pg/ml, which demonstrates statistically significant differences compared with the control group ($p = 0.007$).

Conclusion. Significant differences were found between VEGF level in women with BBA and malignant neoplasms of the reproductive system and in women with BBA and benign neoplasms of the female genital organs compared with control group (healthy women). The obtained results indicate a crucial role for VEGF in angiogenesis processes associated with malignant diseases. Increased VEGF expression in women with VVA compared to healthy women may be related to impaired vascularization and tissue regeneration in the vagina and vulva further exacerbated by malignant processes.

Keywords: vulvovaginal atrophy, vascular endothelial growth factor, angiogenesis, breast cancer, BC, cervical cancer, CC, endometrial cancer, EC, ovarian cancer, OC

For citation: Gridasova O.S., Khizroeva J.Kh., Solopova A.G., Ivanov A.E., Blinov D.V., Tatarintseva A.Yu. Assessing blood vascular endothelial growth factor level in patients with vulvovaginal atrophy. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2025;19(5):727–736. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.684>.

Введение / Introduction

Ангиогенез или процесс формирования новых кровеносных сосудов является естественным явлением, происходящим как в норме, так и при патологии [1]. В нормальных условиях ангиогенез представляет собой высокоупорядоченный и строго регулируемый процесс, поскольку он требует стимуляции покоящихся эндотелиальных клеток в монослое к делению и расширению сосудистой сети в ограниченной степени строго для удовлетворения потребностей тканей. На ангиогенез влияет множество факторов, как благоприятных, так и негативных; к ним относятся гемодинамические эффекты, взаимодействия между клетками и матриксом, растворимые полипептиды, факторы роста, мембраносвязанные молекулы и механические силы, опосредующих эти сигналы. Различают 2 основных механизма ангиогенеза: инвагинальный ангиогенез и прорастающий (или спраутинг; англ. sprouting) ангиогенез [1]. Инвагинальный ангиогенез начинается с формирования внутрисосудистой колонны, которая может удлиняться, разделяя сосуд на 2 параллельные ветви. Спраутинг-ангиогенез подразумевает формирование наружу небольших новых сосудистых ветвей, которое начинается с инвазии эндотелиальных отростков во внеклеточный матрикс. Эти отростки развиваются под влиянием концевой клетки, которая активно реагирует на экзогенные ангиогенные факторы, наиболее известным из которых является сосудистый эндотелиальный фактор роста (англ. vascular endothelial growth factor, VEGF). Опухолевые клетки могут имитировать нормальный ангиогенез, иницируя собственное кровоснабжение из существующих капилляров [2]. Более того, на начальном этапе опухолевые клетки способны расти вокруг существующего сосуда. Однако в сформированных опухолью сосудах отсутствуют функцио-

нальные перициты, они более извитые и расширенные, а также обладают исключительной проницаемостью вследствие отсутствия полноценной базальной мембраны и наличия многочисленных межклеточных отверстий. Стенки сосудов опухоли состоят не только из эндотелиальных, но и из опухолевых клеток. Данные структурные аномалии опухолевых сосудов отражают их патологическую природу возникновения, но в то же время их способность поддерживать рост клеток основана на использовании физиологических механизмов ангиогенеза, которые опухоли используют для своего распространения [2].

Правильная регуляция ангиогенеза и проницаемости сосудов имеет важное значение для физиологического функционирования женского репродуктивного тракта [3], а многие патологические состояния, как аномальные маточные кровотечения, эндометриоз, вульварная атрофия, связаны с сосудистым компонентом. Другими примерами ангиогенеза являются рост и развитие плода, сращение конечностей, инфаркт миокарда, инсульт, возрастная дегенерация желтого пятна (макулы) [4].

Повышая проницаемость сосудов и действуя как стимулятор деления эндотелиальных клеток, VEGF способствует ангиогенезу, росту опухоли и метастазированию [5]. Он стимулирует выживаемость, миграцию и дифференциацию клеток, вызывает неоваскуляризацию и необходим для установления кровотока; в злокачественных опухолях VEGF поддерживает развитие опухолевых сосудов, что может привести к повышению проницаемости сосудов, и имеет корреляцию с прогнозом и диагностикой рака [6]. Экспрессия VEGF была зарегистрирована в клетках карциномы эндометрия [7, 8], миомы матки [9], эндометриоза [10] и различных злокачественных опухолей женских половых органов [3]. Вероятно, это первичные эффекты,

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Ангиогенез, или процесс формирования новых кровеносных сосудов, является естественным явлением, которое происходит как в нормальных, так и в патологических условиях. Например, заживление раны или восстановление эндометрия после менструации и подготовка эндометрия к имплантации подразумевают глубокие ангиогенные изменения. Ангиогенез также тесно связан с ростом опухолевых клеток.
- ▶ Эффекты ангиогенеза в организме человека представляют собой состояние баланса между ангиогенными стимуляторами (ангиогенными факторами) и ангиогенными ингибиторами (антиангиогенными факторами).
- ▶ Члены семейства фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) являются главными регуляторами физиологического и патологического васкулогенеза, ангиогенеза и лимфангиогенеза.

Что нового дает статья?

- ▶ Впервые проведено исследование концентрации VEGF в крови у пациенток с вульвовагинальной атрофией (BBA) и гормон-зависимыми злокачественными опухолями женской репродуктивной системы (рак эндометрия, рак цервикального канала, рак яичников, рак молочных желез).
- ▶ Впервые проведено определение концентрации VEGF в крови у женщин с BBA и гормон-зависимыми доброкачественными опухолями женской репродуктивной системы.
- ▶ Впервые проведен сравнительный анализ уровня VEGF в плазме у женщин с BBA со злокачественными новообразованиями и доброкачественными заболеваниями женских половых органов с группой здоровых женщин.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Правильная регуляция ангиогенеза и проницаемости сосудов имеет важное значение для физиологического функционирования женского репродуктивного тракта, а многие патологические состояния, такие как аномальные маточные кровотечения, эндометриоз, BBA, связаны с сосудистым компонентом.
- ▶ Повышенная экспрессия VEGF у женщин с BBA по сравнению с группой здоровых женщин может быть связана с нарушениями васкуляризации и регенерации тканей влагалища и вульвы, которые дополнительно усиливаются при злокачественных процессах.
- ▶ Полученные результаты указывают на важную роль VEGF в процессах ангиогенеза, ассоциированным со злокачественными заболеваниями.

Highlights**What is already known about this subject?**

- ▶ Angiogenesis, or *de novo* blood vessel formation, is a natural phenomenon that occurs under both normal and pathological conditions. For example, wound healing or endometrial restoration after menstruation and preparation of the endometrium for implantation involve profound angiogenic changes. Angiogenesis is also closely associated with tumor cell growth.
- ▶ The effects of angiogenesis in the human body result from a balance between angiogenic stimulators (angiogenic factors) and angiogenic inhibitors (antiangiogenic factors).
- ▶ Members of the vascular endothelial growth factor (VEGF) family are major regulators of physiological and pathological vasculogenesis, angiogenesis and lymphangiogenesis.

What are the new findings?

- ▶ For the first time, a study was conducted to assess blood VEGF level in patients with vulvovaginal atrophy (VVA) and hormone-dependent malignant tumors of the female reproductive system (endometrial cancer, cervical cancer, ovarian cancer, breast cancer).
- ▶ For the first time, blood VEGF concentration in women with VVA and hormone-dependent benign tumors of the female reproductive system was determined.
- ▶ For the first time, a comparative analysis of plasma VEGF levels in women with VVA with malignant neoplasms and benign diseases of the female genital organs with healthy women (control group) was conducted.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Proper regulation of angiogenesis and vascular permeability is essential for the physiological functioning of the female reproductive tract, and many pathological conditions such as abnormal uterine bleeding, endometriosis, VVA are associated with the vascular component.
- ▶ Increased VEGF expression in women with VVA compared to healthy women may be associated with impaired vascularization and tissue regeneration in the vagina and vulva, which are further exacerbated by malignant processes
- ▶ The obtained results indicate a crucial role for VEGF in angiogenesis processes associated with malignant diseases.

опосредованные рецепторами эстрогена, поскольку индукция блокируется чистыми антиэстрогенами [11]. Ангиогенез, вызванный опухолью, во многом зависит от VEGF, и исследования показали, что антитела против VEGF успешно ингибируют как ангиогенез, так и рост опухоли [12]. Можно предположить, ингибирование экспрессии VEGF в опухолях является многообещающей терапевтической стратегией.

Цель: оценить концентрацию VEGF в крови у пациенток с вульвовагинальной атрофией (BBA) и гормон-зависимыми злокачественными опухолями репродуктивной системы женщин (молочных желез, цервикального канала, яичников и эндометрия), гормон-за-

висимыми доброкачественными опухолями женской репродуктивной системы и у здоровых женщин.

Материалы и методы / Materials and Methods**Дизайн исследования / Study design**

Поперечное исследование проводилось с мая 2023 г. по март 2025 г. и включало 68 диагностированных случаев рака женских репродуктивных органов и BBA (группа 1), 53 женщины с BBA и доброкачественными заболеваниями (ДЗ) женских половых органов (группа 2), 80 здоровых женщин без гинекологической па-

тологии (контрольная группа 3). Данное исследование проводилось методом последовательной выборки и включало 30 больных раком молочной железы (РМЖ), 10 больных раком цервикального канала (РЦК), 19 больных раком эндометрия (РЭ), 9 больных раком яичников (РЯ). Гистопатологические типы злокачественных новообразований (ЗНО) включали аденокарциному.

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения: пациентки старше 18 лет; наличие ВБА, подтвержденной гистологическим исследованием; наличие гистологического подтверждения типа опухоли (РМЖ, или РЦК, или РЭ I типа, или РЯ – аденокарцинома стадии 1А, или гормон-зависимая доброкачественная опухоль репродуктивной системы); хирургическая или естественная менопауза; подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: пациентки младше 18 лет; неverified гистологический диагноз; коморбидная патология в стадии обострения; рак внегонадной локализации; противоопухолевая терапия на момент вступления в исследование; психиатрические заболевания; беременность; лактация; невозможность участвовать в исследовании.

Группы обследованных / Study groups

В группу 1 вошли пациентки с ВБА и ЗНО молочных желез, цервикального канала, эндометрия и яичников. Расчеты производили для всей группы и по отдельности для выделенных категорий (подгруппы пациенток с РМЖ, РЦК, РЭ и РЯ).

В группе 2 женщин с ВБА и ДЗ женских половых органов были следующие гинекологические заболевания: аденомиоз, миома матки, гиперплазия эндометрия без атипии, кисты яичников (дермоидная, серозная цистаденома, эндометриоидная). Причиной обращения пациенток данной группы были жалобы на сухость влагалища, зуд, боль и контактные кровянистые выделения при половом контакте.

Всем пациенткам групп 1 и 2 было проведено радикальное хирургическое лечение по поводу основного заболевания или сочетанной гинекологической патологии.

Контрольную группу составили здоровые женщины перименопаузального периода без проявлений симптомов ВБА и без доброкачественной и злокачественной патологии.

Возраст участниц исследования был сопоставим и составил $42,64 \pm 9,37$ лет для женщин с ВБА и ЗНО, $48,27 \pm 4,83$ лет для женщин с ВБА и ДЗ и $51,40 \pm 4,35$ лет для женщин контрольной группы.

Методы исследования / Study methods

Оценку концентраций VEGF в плазме крови проводили с помощью коммерчески доступного иммуно-

ферментного анализа (ИФА) R&D Systems™ Human VEGF Quantikine ELISA Kit (Fischer Scientific, США).

Отбор проб крови для исследования выполняли на этапе поступления в стационар до проведения оперативного лечения. Образцы крови получали путем пункции периферической вены до начала терапии или операции. Для приготовления плазмы образцы крови помещали в пробирки с антикоагулянтом (тринатрий цитратом или этилендиаминтетрауксусной кислотой). Далее перед центрифугированием при температуре от 4 до 21 °C в течение 10–20 минут со скоростью 1000–3000 об/мин пробиркам давали отстояться до 30 минут. После этого плазму разделяли на отдельные порции и помещали на хранение при температуре от –20 °C до –80 °C до момента анализа.

Статистическая обработка результатов / Statistical analysis

Анализ полученных результатов осуществляли посредством программного обеспечения StatTech версии 4.8.5 (ООО «СтатТех», Россия). Для сопоставления двух групп по параметрам, не соответствующим нормальному распределению, применяли U-тест Манна–Уитни. Описание количественных данных, не подчиняющихся нормальному распределению, было представлено в виде медианы (Me), диапазона и интерквартильного размаха $[Q_1-Q_3]$. Сравнение между тремя группами проводилось с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) или критерия Краскела–Уоллиса с последующим пост-хок анализом (тесты Тьюки или Данна). Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты / Results

Медиана и диапазон уровня VEGF в плазме крови 80 здоровых женщин составили 190,0 (40,0–661,5) пг/мл, тогда как у женщин с ВБА и ЗНО – 452,0 (69,98–2808,44) пг/мл (**табл. 1**). Выявлены статистически значимые различия между уровнем VEGF у женщин с ВБА и ЗНО по сравнению с данными в контрольной группе ($p = 0,004$). Медианные концентрации и диапазон значений VEGF в плазме крови у пациенток с ВБА и ДЗ репродуктивной системы составили 323,0 (95,7–1100,0) мг/мл, что демонстрирует статистически значимые различия по сравнению с группой контроля ($p = 0,007$).

В **таблице 2** представлен сравнительный анализ концентрации VEGF в образцах плазмы крови у женщин с ВБА и ЗНО (отдельно для РМЖ, РЦК, РЭ и РЯ), у пациенток с ВБА и ДЗ по сравнению с данными контрольной группы.

При сравнении уровней VEGF у подгрупп пациентов с ВБА и отдельными онкологическими заболеваниями (РМЖ, РЦК, РЭ, РЯ) и у пациентов с ВБА были выявлены статистически значимые различия с контрольной группой для РМЖ ($p = 0,001$), РЭ ($p < 0,001$) и РЯ

Таблица 1. Уровень фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в образцах крови пациенток с вульвовагинальной атрофией и контрольной группы здоровых женщин.**Table 1.** Vascular endothelial growth factor (VEGF) blood level in patients with vulvovaginal atrophy and healthy women (control group).

Показатель Parameter Me (диапазон) Me (range)	Группа 1 Group 1 n = 68	Группа 2 Group 2 n = 53	Контрольная группа Control group n = 80
	1	2	3
VEGF, пг/мл VEGF, pg/ml	452,0 (69,98–2808,44)	323,0 (95,7–1100,0)	190 (40,00–661,50)
Значимость различий между группами, p Inter-group significance, p	$p_{1-3} = \mathbf{0,004}$ $p_{1-2} = 0,155$	$p_{2-3} = \mathbf{0,007}$	–

Примечание: выделены значимые различия.**Note:** significant differences are highlighted in bold.**Таблица 2.** Сравнительный анализ уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF).**Table 2.** Inter-group comparatively analyzed vascular endothelial growth factor (VEGF) level.

Группа Group	Категория Category	VEGF / VEGF			Значимость различий по сравнению с контрольной группой, p Significance of differences vs. control group, p
		Me, пг/мл Me, pg/ml	Q ₁ –Q ₃	n	
Группа 1 (BBA + ЗНО женских половых органов) Group 1 (VVA + malignant neoplasms of female genital organs)	PMЖ / BC	632,0	360,0–1110,5	30	0,001
	РЦК / CC	228,0	209,5–238,5	10	0,054
	РЭ / EC	448,0	422,0–499,5	19	< 0,001
	РЯ / OC	503,0	211,0–1337,0	9	0,021
Группа 2 Group 2	BBA + ДЗ женских половых органов / VVA + BD of female genital organs	323,0	283,5–394,5	53	0,007
Контрольная группа Control group	–	190,0	124,5–210,0	80	

Примечание: BBA – вульвовагинальная атрофия; ЗНО – злокачественные новообразования; PMЖ – рак молочной железы; РЦК – рак цервикального канала; РЭ – рак эндометрия; РЯ – рак яичников; ДЗ – доброкачественные заболевания; выделены значимые различия.**Note:** VVA – vulvovaginal atrophy; BC – breast cancer; CC – cervical canal cancer; EC – endometrial cancer; OC – ovarian cancer; BD – benign diseases; significant differences are highlighted in bold.

($p = 0,021$), при этом у больных РЦК уровень VEGF не имел статистически значимой разницы по сравнению со здоровыми женщинами ($p = 0,054$). Анализ данных, полученных при измерении уровня VEGF у женщин с BBA, не имевших в анамнезе онкологических заболеваний, также показал статистически значимые различия ($p = 0,007$) в сравнении со здоровыми женщинами контрольной группы.

При сравнении уровня VEGF в крови женщин с BBA и доброкачественными заболеваниями вульвы с пациентками с BBA и ЗНО мы не нашли статистически значимых различий ни для объединенной группы всех пациентов с раком репродуктивной системы ($p = 0,155$), ни при анализе отдельно для различных ЗНО ($p = 0,525$, $p = 0,430$, $p = 0,756$, $p = 0,744$ для PMЖ, РЦК, РЭ и РЯ, соответственно).

Обсуждение / Discussion

Факторы роста – это природные белки, которые служат сигнальными молекулами, контролирующими

ми рост, пролиферацию и дифференцировку клеток. Они играют ключевую роль в различных биологических процессах, включая заживление ран и развитие. Однако в контексте рака некоторые факторы роста могут способствовать росту и прогрессированию опухоли. Опухоли сами продуцируют специфические факторы роста, которые стимулируют ангиогенез – образование новых кровеносных сосудов. Это необходимо для выживания и роста опухоли, поскольку постоянное кровоснабжение обеспечивает необходимые питательные вещества и кислород [5, 13]. Среди различных факторов роста с ангиогенной активностью имеются убедительные доказательства ключевой роли VEGF в опухолевом ангиогенезе [14, 15]. Являясь стимулятором ангиогенеза, он играет важную роль в росте и метастазировании солидной опухоли [16]. Многие опухоли продуцируют большое количество VEGF, и, следовательно, можно предположить, что диагностика и прогноз рака могут быть спрогнозированы путем измерения изменений концентрации VEGF в крови [17]. Однако, по данным мировым ли-

тературы [18], роль циркулирующего VEGF у пациентов с BBA как с онкологическими заболеваниями, так и без них, остается неоднозначной. С одной стороны, ингибирование экспрессии и сигнализации VEGF в опухолях является перспективной терапевтической стратегией. Опухоль-индуцированный ангиогенез во многом зависит от VEGF, и исследования показали, что антитела к VEGF успешно ингибируют как ангиогенез, так и рост опухоли [12]. С другой стороны, в отличие от ингибирования VEGF при опухолях и других заболеваниях, дополнительное введение VEGF может потенциально лечить заболевания, которые приводят к ограниченному или недостаточному кровоснабжению [16]. Например, введение VEGF может быть терапевтическим средством при хронической ишемии конечностей, которая часто вызвана обструктивным атеросклерозом и имеет высокий уровень смертности [19]. Другие потенциальные терапевтические применения включают лечение коронарной недостаточности и рестеноза, восстановление возрастной дегенерации макулы в офтальмологии [20].

Продукция VEGF регулируется локальной концентрацией кислорода и обычно гиперэкспрессируется в злокачественных клетках и опухолях [21]. Наше исследование также показало, что у пациенток с BBA и онкологическими заболеваниями (PMЖ, РЯ, РЭ) выявлена более высокая концентрация VEGF в крови по сравнению со здоровыми женщинами контрольной группы. Это согласуется с концепцией ангиогенеза как промоутера злокачественного роста [22] и данными других исследователей [17]. Раковым клеткам требуется постоянное поступление кислорода и питательных веществ, что означает, что ткани с раковыми клетками находятся в состоянии гипоксии [23]. Следует отметить, что дефицит кислорода является одним из ключевых патогенетических факторов, определяющих развитие и тяжесть многих заболеваний, включая воспалительные, инфекционные и онкологические. В раковых клетках гипоксия стимулирует несколько сложных путей клеточной сигнализации, включая сигнальные пути, индуцируемые гипоксией и участвующие в формировании кровеносных сосудов опухоли и метастазировании [24]. В то же время у женщин с BBA и доброкачественными заболеваниями вульвы (медиана 323 пг/мл) также наблюдались более высокие уровни VEGF по сравнению с группой здоровых женщин (медиана 190 пг/мл). Возможно, это связано с тем, что кроме опухолевого происхождения VEGF существуют и другие возможные источники плазменного VEGF, такие как тромбоциты во время агрегации тромбоцитов [25], активированные нейтрофилы [26], Т-лимфоциты [27, 28] и мононуклеарные клетки крови [29].

Хотя у пациенток с РЯ, PMЖ и РЭ наблюдались более высокие значения VEGF по сравнению с женщинами контрольной группы, уровень VEGF в плазме крови

не позволял прогнозировать злокачественность. Это обусловлено тем, что мы не обнаружили значимых различий между уровнем VEGF у BBA пациенток с ЗНО с группой женщин с доброкачественными заболеваниями вульвы ($p = 0,525$ для PMЖ; $p = 0,430$ для РЦК; $p = 0,756$ для РЭ; $p = 0,744$ для РЯ). Эти результаты отличаются от большинства исследований [2], и не согласуются с общепринятой позицией об увеличении экспрессии VEGF под влиянием эстрогенов [11, 30]. Напротив, в нашем исследовании у гипоестрогенных женщин с BBA и доброкачественными заболеваниями уровень VEGF был статистически значимо выше по отношению к контрольной группе здоровых женщин. Одним из возможных объяснений этого «кажущегося» несоответствия является то, что эндометрий в гипоестрогенном состоянии находится в состоянии гипоксии. А, как известно, гипоксия является основным индуктором экспрессии VEGF [23]. Снижение выработки эстрогенов, что и происходит в перименопаузальном периоде, приводит к усилению воспаления, патологическому ангиогенезу, нарушению функции митохондрий и микрососудистым нарушениям [31–33]. Также полученные результаты могут быть частично обусловлены тем, что наша когорта с ЗНО включала пациенток с ранней стадией заболевания.

Поэтому концентрации VEGF в плазме крови следует интерпретировать с осторожностью. Возможно, большую ценность имеет иммуногистохимическое определение VEGF непосредственно в тканях, а не в образцах крови, что может объяснить отсутствие значительного повышения уровня VEGF в крови женщин с РЦК.

Заключение / Conclusion

Несмотря на то что имеется множество доказательств того, что VEGF играет центральную роль в развитии и росте злокачественных опухолей, наши данные демонстрируют, что уровень VEGF в плазме крови, по-видимому, не является клинически полезным критерием для определения злокачественной опухоли у пациентов с BBA. Это можно объяснить тем, что значительная доля пациентов с доброкачественными заболеваниями также экспрессировала VEGF в более высокой концентрации по сравнению со здоровыми женщинами. VEGF – это белок, вырабатываемый в ходе различных физиологических и нефизиологических процессов. Поэтому VEGF, вероятно, обеспечивает высокий фон и больше отражает состояние гипоксии тканей. Другой вероятной причиной может быть то, что в исследование были включены пациентки с ЗНО на ранних стадиях рака. Необходимы дополнительные проспективные и более масштабные исследования для более точной оценки прогностической способности этого диагностического маркера, особенно при сравнении более запущенных стадиях рака.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 16.09.2025. В доработанном виде: 21.10.2025. Принята к печати: 27.10.2025. Опубликована: 30.10.2025.	Received: 16.09.2025. Revision received: 21.10.2025. Accepted: 27.10.2025. Published: 30.10.2025.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interest.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Этические аспекты	Ethics declarations
Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета 02.06.2022, протокол № 12-220.	The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The study was approved by the Local Ethics Committee of Sechenov University dated of June 2, 2022, Protocol No. 12-220.
Раскрытие данных	Data sharing
План статистического анализа, принципы анализа и данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, представленных в этой статье, после деидентификации (текст, таблицы) будут доступны по запросу исследователей, которые предоставят методологически обоснованное предложение для метаанализа данных индивидуальных участников спустя 3 мес и до 5 лет после публикации статьи. Предложения следует направлять на почтовый ящик jamatotu@gmail.com. Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	The statistical analysis plan, analysis principles and data on individual participants that underlie the results presented in this article, after de-identification (text, tables) will be available at the request of researchers who will provide a methodologically sound proposal for a meta-analysis of individual participants' data 3 months later 5 years after the publication of the article. Proposals should be sent to the mailbox jamatotu@gmail.com. In order to gain access, data requesters will need to sign a data access agreement.
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.
Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством.	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Литература:

- van Hinsbergh V.W., Koolwijk P. Endothelial sprouting and angiogenesis: matrix metalloproteinases in the lead. *Cardiovasc Res.* 2008;78(2):203–12. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvm102>.
- Papetti M., Herman I.M. Mechanisms of normal and tumor-derived angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2002;282(5):C947–70. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00389.2001>.
- Abulafia O., Triest W.E., Sherer D.M. Angiogenesis in malignancies of the female genital tract. *Gynecol Oncol.* 1999;72(2):220–31. <https://doi.org/10.1006/gyno.1998.5152>.
- Рахимбаева Г.С., Собирова Д.С. Клинико-нейроиммунологические корреляции при постинсультной эпилепсии на примере нейронспецифической енолазы и фактора роста эндотелия сосудов. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2024;16(4):316–26. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2024.205>.
- Zhang X., Nie D., Chakrabarty S. Growth factors in tumor microenvironment. *Front Biosci.* 2010;15(1):151–65. <https://doi.org/10.2741/3612>.
- Kut C., Mac Gabhann F., Popel A.S. Where is VEGF in the body? A meta-analysis of VEGF distribution in cancer. *Br J Cancer.* 2007;97(7):978–85. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603923>.
- Charnock-Jones D.S., Sharkey A.M., Rajput-Williams J. et al. Identification and localization of alternately spliced mRNAs for vascular endothelial growth factor in human uterus and estrogen regulation in endometrial carcinoma cell lines. *Biol Reprod.* 1993;48(5):1120–8. <https://doi.org/10.1095/biolreprod48.5.1120>.
- Dobrzycka B., Mackowiak-Matejczyk B., Kinalski M., Terlikowski S.J. Pretreatment serum levels of bFGF and VEGF and its clinical significance in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2013;128(3):454–60. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.11.035>.
- Tal R., Segars J.H. The role of angiogenic factors in fibroid pathogenesis: potential implications for future therapy. *Hum Reprod Update.* 2014;20(2):194–216. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt042>.
- Vodolazkaia A., Yesilyurt B.T., Kyama C.M. et al. Vascular endothelial growth factor pathway in endometriosis: genetic variants and plasma biomarkers. *Fertil Steril.* 2016;105(4):988–96. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.12.016>.
- Hyder S.M., Huang J.C., Nawaz Z. et al. Regulation of vascular endothelial growth factor expression by estrogens and progestins. *Environ Health Perspect.* 2000;108 Suppl 5:785–90. <https://doi.org/10.1289/ehp.00108s5785>.

12. Eatock M.M., Schätzlein A., Kaye S.B. Tumour vasculature as a target for anticancer therapy. *Cancer Treat Rev.* 2000;26(3):191–204. <https://doi.org/10.1053/ctrv.1999.0158>.
13. Lappano R., Todd L.A., Stanic M. et al. Multifaceted interplay between hormones, growth factors and hypoxia in the tumor microenvironment. *Cancers (Basel).* 2022;14(3):539. <https://doi.org/10.3390/cancers14030539>.
14. Heits F., Wiedemann G.J., Jelkmann W. Vascular endothelial growth factor VEGF stimulates angiogenesis in good and bad situations. *Dtsch Med Wochenschr.* 1998;123(9):259–65. (In German). <https://doi.org/10.1055/s-2007-1023947>.
15. Бицадзе В.О., Слуханчук Е.В., Солопова А.Г. и др. Роль микроокружения в росте и распространении опухоли. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2024;18(1):96–111. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.489>.
16. Kang Y., Li H., Liu Y., Li Z. Regulation of VEGF-A expression and VEGF-A-targeted therapy in malignant tumors. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2024;150(5):221. <https://doi.org/10.1007/s00432-024-05714-5>.
17. Trifanescu O.G., Gales L.N., Tanase B.C. et al. Prognostic role of vascular endothelial growth factor and correlation with oxidative stress markers in locally advanced and metastatic ovarian cancer patients. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(1):166. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13010166>.
18. Obermair A., Tempfer C., Hefler L. et al. Concentration of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the serum of patients with suspected ovarian cancer. *Br J Cancer.* 1998;77(11):1870–4. <https://doi.org/10.1038/bjc.1998.311>.
19. Ferrara N., Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev.* 1997;18(1):4–25. <https://doi.org/10.1210/edrv.18.1.0287>.
20. Lee C., Kim M.J., Kumar A. et al. Vascular endothelial growth factor signaling in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic perspectives. *Signal Transduct Target Ther.* 2025;10(1):170. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02249-0>.
21. Джапилова Д.Ш., Макарова О.В. HIF-опосредованные механизмы взаимосвязи устойчивости к гипоксии и опухолевого роста (обзор). *Биохимия.* 2021;86(10):1403–22. <https://doi.org/10.31857/S0320972521100018>.
22. Kraft A., Weindel K., Ochs A. et al. Vascular endothelial growth factor in the sera and effusions of patients with malignant and nonmalignant disease. *Cancer.* 1999;85(1):178–87.
23. Muz B., de la Puente P., Azab F., Azab A.K. The role of hypoxia in cancer progression, angiogenesis, metastasis, and resistance to therapy. *Hypoxia (Auckl).* 2015;3:83–92. <https://doi.org/10.2147/HP.S93413>.
24. Mao C.L., Seow K.M., Chen K.H. The utilization of bevacizumab in patients with advanced ovarian cancer: a systematic review of the mechanisms and effects. *Int J Mol Sci.* 2022;23(13):6911. <https://doi.org/10.3390/ijms23136911>.
25. Salgado R., Benoy I., Bogers J. et al. Platelets and vascular endothelial growth factor (VEGF): a morphological and functional study. *Angiogenesis.* 2001;4(1):37–43. <https://doi.org/10.1023/a:1016611230747>.
26. Scapini P., Calzetti F., Cassatella M.A. On the detection of neutrophil-derived vascular endothelial growth factor (VEGF). *J Immunol Methods.* 1999;232(1–2):121–9. [https://doi.org/10.1016/S0022-1759\(99\)00170-2](https://doi.org/10.1016/S0022-1759(99)00170-2).
27. Angelo L.S., Kurzrock R. Vascular endothelial growth factor and its relationship to inflammatory mediators. *Clin Cancer Res.* 2007;13(10):2825–30. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-2416>.
28. Ташкина Е.А., Леплина О.Ю., Баторов Е.В. и др. Экспрессия рецепторов к сосудисто-эндотелиальному фактору роста-1 (VEGFR-1) и их роль в регуляции пролиферации Т-лимфоцитов. *Российский иммунологический журнал.* 2019;22(2–2):942–4. <https://doi.org/10.31857/S102872210006534-2>.
29. Gorenjak V., Vance D.R., Petrelis A.M. et al. Peripheral blood mononuclear cells extracts VEGF protein levels and VEGF mRNA: Associations with inflammatory molecules in a healthy population. *PLoS One.* 2019;14(8):e0220902. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220902>.
30. Losordo D.W., Isner J.M. Estrogen and angiogenesis: A review. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(1):6–12. <https://doi.org/10.1161/01.atv.21.1.6>.
31. Monteiro R., Teixeira D., Calhau C. Estrogen signaling in metabolic inflammation. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:615917. <https://doi.org/10.1155/2014/615917>.
32. Гридасова О.С. Роль личной гигиены в ведении пациенток с вульвовагинальной атрофией. *Реабилитология.* 2025;3(1):22–8. <https://doi.org/10.17749/2949-5873/rehabil.2025.29>.
33. Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О. и др. Концепция тромбовоспаления как основы тромботических осложнений, прогрессии опухоли и метастазирования у онкогинекологических больных. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2024;18(4):450–63. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.542>.

References:

1. van Hinsbergh V.W., Koolwijk P. Endothelial sprouting and angiogenesis: matrix metalloproteinases in the lead. *Cardiovasc Res.* 2008;78(2):203–12. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvm102>.
2. Papetti M., Herman I.M. Mechanisms of normal and tumor-derived angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2002;282(5):C947–70. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00389.2001>.
3. Abulafia O., Triest W.E., Sherer D.M. Angiogenesis in malignancies of the female genital tract. *Gynecol Oncol.* 1999;72(2):220–31. <https://doi.org/10.1006/gyno.1998.5152>.
4. Rakhimbaeva G.S., Sobirova D.S. Clinical and neuroimmunological correlations in post-stroke epilepsy illustrated by analyzing serum neuron-specific enolase and vascular endothelial growth factor. [Kliniko-nejroimmunologicheskie korrelyacii pri postinsul'noy epilepsii na primere nejronejspecificheskoj enolazy i faktora rosta endoteliya sosudov]. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya.* 2024;16(4):316–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2024.205>.
5. Zhang X., Nie D., Chakrabarty S. Growth factors in tumor microenvironment. *Front Biosci.* 2010;15(1):151–65. <https://doi.org/10.2741/3612>.
6. Kut C., Mac Gabhann F., Popel A.S. Where is VEGF in the body? A meta-analysis of VEGF distribution in cancer. *Br J Cancer.* 2007;97(7):978–85. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603923>.
7. Charnock-Jones D.S., Sharkey A.M., Rajput-Williams J. et al. Identification and localization of alternately spliced mRNAs for vascular endothelial growth factor in human uterus and estrogen regulation in endometrial carcinoma cell lines. *Biol Reprod.* 1993;48(5):1120–8. <https://doi.org/10.1095/biolreprod48.5.1120>.
8. Dobrzycka B., Mackowiak-Matejczyk B., Kinalski M., Terlikowski S.J. Pretreatment serum levels of bFGF and VEGF and its clinical significance in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2013;128(3):454–60. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.11.035>.
9. Tal R., Segars J.H. The role of angiogenic factors in fibroid pathogenesis: potential implications for future therapy. *Hum Reprod Update.* 2014;20(2):194–216. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt042>.
10. Vodolazkaia A., Yesilyurt B.T., Kyama C.M. et al. Vascular endothelial growth factor pathway in endometriosis: genetic variants and plasma biomarkers. *Fertil Steril.* 2016;105(4):988–96. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.12.016>.
11. Hyder S.M., Huang J.C., Nawaz Z. et al. Regulation of vascular endothelial growth factor expression by estrogens and progestins. *Environ Health Perspect.* 2000;108 Suppl 5:785–90. <https://doi.org/10.1289/ehp.00108s5785>.
12. Eatock M.M., Schätzlein A., Kaye S.B. Tumour vasculature as a target for anticancer therapy. *Cancer Treat Rev.* 2000;26(3):191–204. <https://doi.org/10.1053/ctrv.1999.0158>.
13. Lappano R., Todd L.A., Stanic M. et al. Multifaceted interplay between hormones, growth factors and hypoxia in the tumor microenvironment. *Cancers (Basel).* 2022;14(3):539. <https://doi.org/10.3390/cancers14030539>.
14. Heits F., Wiedemann G.J., Jelkmann W. Vascular endothelial growth factor VEGF stimulates angiogenesis in good and bad situations. *Dtsch Med Wochenschr.* 1998;123(9):259–65. (In German). <https://doi.org/10.1055/s-2007-1023947>.
15. Bitsadze V.O., Slukhanchuk E.V., Solopova A.G. et al. The role of the microenvironment in tumor growth and spreading. [Rol' mikrookruzheniya v roste i rasprostraneni opuholi]. *Obstetrics,*

- Gynecology and Reproduction*. 2024;18(1):96–111. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.489>.
16. Kang Y., Li H., Liu Y., Li Z. Regulation of VEGF-A expression and VEGF-A-targeted therapy in malignant tumors. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2024;150(5):221. <https://doi.org/10.1007/s00432-024-05714-5>.
 17. Trifanescu O.G., Gales L.N., Tanase B.C. et al. Prognostic role of vascular endothelial growth factor and correlation with oxidative stress markers in locally advanced and metastatic ovarian cancer patients. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(1):166. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13010166>.
 18. Obermair A., Tempfer C., Hefler L. et al. Concentration of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the serum of patients with suspected ovarian cancer. *Br J Cancer*. 1998;77(11):1870–4. <https://doi.org/10.1038/bjc.1998.311>.
 19. Ferrara N., Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev*. 1997;18(1):4–25. <https://doi.org/10.1210/edrv.18.1.0287>.
 20. Lee C., Kim M.J., Kumar A. et al. Vascular endothelial growth factor signaling in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic perspectives. *Signal Transduct Target Ther*. 2025;10(1):170. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02249-0>.
 21. Dzhililova D.Sh., Makarova O.V. HIF-dependent mechanisms of relationship of hypoxia tolerance and tumor development (review). [HIF-oposredovannyye mekhanizmy vzaimosvyazi ustojchivosti k gipoksii i opuholevogo rosta (obzor)]. *Biohimiya*. 2021;86(10): 1403–22. (In Russ.). <https://doi.org/10.1134/S0006297921100011>.
 22. Kraft A., Weindel K., Ochs A. et al. Vascular endothelial growth factor in the sera and effusions of patients with malignant and nonmalignant disease. *Cancer*. 1999;85(1):178–87.
 23. Muz B., de la Puente P., Azab F., Azab A.K. The role of hypoxia in cancer progression, angiogenesis, metastasis, and resistance to therapy. *Hypoxia (Auckl)*. 2015;3:83–92. <https://doi.org/10.2147/HP.S93413>.
 24. Mao C.L., Seow K.M., Chen K.H. The utilization of bevacizumab in patients with advanced ovarian cancer: a systematic review of the mechanisms and effects. *Int J Mol Sci*. 2022;23(13):6911. <https://doi.org/10.3390/ijms23136911>.
 25. Salgado R., Benoy I., Bogers J. et al. Platelets and vascular endothelial growth factor (VEGF): a morphological and functional study. *Angiogenesis*. 2001;4(1):37–43. <https://doi.org/10.1023/a:1016611230747>.
 26. Scapini P., Calzetti F., Cassatella M.A. On the detection of neutrophil-derived vascular endothelial growth factor (VEGF). *J Immunol Methods*. 1999;232(1–2):121–9. [https://doi.org/10.1016/S0022-1759\(99\)00170-2](https://doi.org/10.1016/S0022-1759(99)00170-2).
 27. Angelo L.S., Kurzrock R. Vascular endothelial growth factor and its relationship to inflammatory mediators. *Clin Cancer Res*. 2007;13(10):2825–30. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-2416>.
 28. Tashkina E.A., Leplina O.Yu., Batorov E.V. et al. Expression of vascular endothelial growth factor-1 receptors (VEGFR-1) and their role in the regulation of T-lymphocyte proliferation. [Ekspressiya receptorov k sosudisto-endotelial'nomu faktoru rosta-1 (VEGFR-1) i ih rol' v regul'yacii proliferacii T-limfocitov]. *Rossiyskij immunologicheskij zhurnal*. 2019;22(2–2):942–4. (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S102872210006534-2>.
 29. Gorenjak V., Vance D.R., Petrelis A.M. et al. Peripheral blood mononuclear cells extracts VEGF protein levels and VEGF mRNA: Associations with inflammatory molecules in a healthy population. *PLoS One*. 2019;14(8):e0220902. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220902>.
 30. Losordo D.W., Isner J.M. Estrogen and angiogenesis: A review. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(1):6–12. <https://doi.org/10.1161/01.atv.21.1.6>.
 31. Monteiro R., Teixeira D., Calhau C. Estrogen signaling in metabolic inflammation. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:615917. <https://doi.org/10.1155/2014/615917>.
 32. Gridasova O.S. Role of personal hygiene in managing patients with vulvovaginal atrophy. [Rol' lichnoj gigieny v vedenii pacientok s vul'vovaginal'noj atrofiej]. *Journal of Medical Rehabilitation*. 2025;3(1):22–8. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2949-5873/rehabil.2025.29>.
 33. Makatsariya A.D., Slukhanchuk E.V., Bitsadze V.O. et al. The concept of thromboinflammation underlying thrombotic complications, tumor progression and metastasis in gynecological cancer patients. [Konceptiya trombovospaleniya kak osnovy tromboticheskikh oslozhnenij, progressii opuholi i metastazirovaniya u onkoginekologicheskikh bol'nyh]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2024;18(4):450–63. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.542>.

Сведения об авторах / About the authors:

Гридасова Ольга Сергеевна / Olga S. Gridasova, MD. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1775-9923>.

Хизроева Джамиля Хизриевна, д.м.н., проф. / **Jamilya Kh. Khizroeva**, Dr Sci Med, Prof. E-mail: jamatotu@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>. Scopus Author ID: 57194547147. WoS ResearcherID: F-8384-2017. eLibrary SPIN-code: 8225-4976.

Солопова Антонина Григорьевна, д.м.н., проф. / **Antonina G. Solopova**, MD, Dr Sci Med, Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-2386>. Scopus Author ID: 6505479504. WoS ResearcherID: Q-1385-2015.

Иванов Александр Евгеньевич, к.м.н. / **Alexander E. Ivanov**, MD, PhD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1115-3144>.

Блинов Дмитрий Владиславович, д.м.н. / **Dmitry V. Blinov**, MD, Dr Sci Med, MBA. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>. Scopus Author ID: 6701744871. WoS ResearcherID: E-8906-2017. eLibrary SPIN-code: 9779-8290.

Татаринцева Алена Юрьевна / Alena Yu. Tatarintseva. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6831-8945>.