

Литературный обзор
УДК 616-006.04, 616-006.81.04
<https://doi.org/10.24866/3033-5485/2025-3/64-75>

Связь факторов ангиогенеза с риском развития сосудистых и репродуктивных патологий женщин: литературный обзор

Роман Александрович Гармаш¹, Богдан Олегович Щеглов^{1,✉}, Дмитрий Петрович Пуга²,
Иван Владимирович Рева¹, Ирина Петровна Коваль¹, Илона Дамировна Макаренкова³,
Галина Витальевна Рева¹

¹ Дальневосточный федеральный университет,
Владивосток, Российская Федерация

² Медицинский центр «Пятая точка»,
Артем, Российская Федерация

³ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова,
Владивосток, Российская Федерация
✉ b.shcheglov@mail.ru

Аннотация. Ангиогенез является ключевым биологическим процессом, обеспечивающим регенерацию и функциональную активность эндометрия, однако его дисбаланс играет патогенетическую роль в развитии широкого спектра гинекологических и сосудистых заболеваний. В представленном литературном обзоре рассмотрены современные данные о связи ангиогенных факторов с патологией репродуктивной системы и сосудистыми нарушениями у женщин. Установлено, что при аномальных маточных кровотечениях, лейомиоме матки, эндометриозе и аденомиозе отмечается повышение экспрессии проангиогенных стимулов, включая сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и адреномедуллин (ADM), что свидетельствует о системном характере сосудистых дисфункций и их выходе за пределы локальных изменений эндометрия и миометрия. По данным литературы, имеется ассоциация нарушений ангиогенеза с репродуктивными потерями и неудачами имплантации, где снижение VEGF рассматривается как критический фактор снижения васкулярной поддержки эмбриона. Данные молекулярно-биологических исследований указывают на роль мРНК в регуляции клеточной миграции и сосудистой перестройки, а также на вовлечение лимфангиогенеза в патогенез аденомиоза. Данные механизмы имеют прямое отношение к развитию хронической венозной недостаточности и варикозной болезни вен нижних конечностей у женщин, что позволяет рассматривать ангиогенные факторы как универсальные регуляторы, объединяющие репродуктивные и сосудистые патологии.

Ключевые слова: ангиогенез, репродукция, VEGF, варикоз вен

Для цитирования: Гармаш Р.А., Щеглов Б.О., Пуга Д.П., Рева И.В., Коваль И.П., Макаренкова И.Д., Рева Г.В. Связь факторов ангиогенеза с риском развития сосудистых и репродуктивных патологий женщин: литературный обзор // Клиническая и фундаментальная медицина. 2025. Т. 1, № 3. С. 64–75.

The relationship between angiogenesis factors and the risk of developing vascular and reproductive pathologies in women: a literature review

Roman A. Garmash¹, Bogdan O. Shcheglov^{1,✉}, Dmitry P. Puga², Ivan V. Reva¹, Irina P. Koval¹,
Ilona D. Makarenkova³, Galina V. Reva¹

¹ Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation

² Medical Center "Fifth Point", Artem, Russian Federation

³ Research Institute of Epidemiology and Microbiology named by G.P. Somov,
Vladivostok, Russian Federation

✉ b.shcheglov@mail.ru

Abstract. Angiogenesis is a key biological process that ensures the regeneration and functional activity of the endometrium, but its imbalance plays a pathogenetic role in the development of a wide range of gynecological and vascular diseases. The presented literature review examines current data on the relationship between angiogenic factors and reproductive system pathology and vascular disorders in women. It has been established that abnormal uterine bleeding, uterine leiomyoma, endometriosis and adenomyosis are associated with an increased expression of proangiogenic stimuli, including vascular endothelial growth factor (VEGF) and adrenomedullin (ADM), indicating a systemic nature of vascular dysfunctions and their extension beyond local changes in the endometrium and myometrium. Particular importance is attached to the association of angiogenesis disorders with reproductive losses and implantation failures, where a decrease in VEGF is considered a critical factor in reducing vascular support for the embryo. Molecular biology data indicate the role of mRNA in the regulation of cell migration and vascular remodeling, as well as the involvement of lymphangiogenesis in the pathogenesis of adenomyosis. These mechanisms are directly related to the development of chronic venous insufficiency and varicose veins of the lower extremities in women, which allows us to consider angiogenic factors as universal regulators that combine reproductive and vascular pathologies.

Keywords: angiogenesis, reproduction, VEGF, varicose veins

For citation: Garmash R.A., Shcheglov B.O., Puga D.P., Reva I.V., Koval I.P., Makarenkova I.D., Reva G.V. The relationship between angiogenesis factors and the risk of developing vascular and reproductive pathologies in women: a literature review. *Clinical and Fundamental Medicine*, 2025, vol. 1, no. 3, pp. 64–75. (In Russ.).

Введение

В последние десятилетия в гинекологии наблюдается значительное расширение исследований, направленных на понимание роли ангиогенеза в физиологических и патологических процессах не только репродуктивной системы женщин, но и в развитии сосудистых изменений [1–3]. Накапливается всё больше данных о том, что регуляция сосудистой сети эндометрия имеет принципиальное значение для процессов имплантации, плацентации и менструального цикла, а также выступает ключевым фактором в патогенезе широкого круга заболеваний, включая миомы матки, аденомиоз, эндometriоз, синдром привычного невынашивания, а также злокачественные новообразования [2, 4, 5]. На данный момент исследования демонстрируют наличие связи с тем, что дисбаланс в экспрессии ангиогенных факторов, прежде всего VEGF и его рецепторов, ассоциирован с нарушениями эндометриальной рецептивности, развитием опухолевого неоангиогенеза, а также с патологическими изменениями сосудистого русла при эндометриальных и миомных поражениях.

В систематических обзорах подчёркивается, что процессы неоангиогенеза и ремоделирования сосудистой стенки в матке тесно связаны с гормональной регуляцией, включая действие прогестерона и эстрогенов, а также зависят от факторов микроокружения, таких как гипоксия, медиаторы воспаления и сигнальные молекулы, в том числе ангиопоэтины и цитокины [6–9]. Наряду с этим отмечается, что нарушения сосудистой перестройки при ожирении, инфекционных и аутоиммунных состояниях, а также при влиянии экзогенных гормональных воздействий могут определять неблагоприятные исходы беременности и способствовать развитию гинекологических патологий [5, 7, 10–13].

Исследователи делают акцент на изучении клинического значения ангиогенеза при аномальных маточных кровотечениях, бесплодии, синдроме истощения яичников, а также в контексте патогенеза предраковых и неопластических процессов [4, 8, 12–17]. Наряду с выявлением молекулярных механизмов сосудистых перестроек, активно обсуждаются диагностические возможности современных методов визуализации, включая ультразвуковую оценку васкуляризации миоматозных узлов и эндометрия, что открывает перспективы для разработки более чувствительных критериев диагностики и прогноза [13, 15, 18–21].

Совокупность литературных данных указывает на то, что ангиогенез является универсальным и многоуровневым биологическим процессом, лежащим в основе как нормальной репродуктивной функции, так и широкого спектра гинекологических и сосудистых заболеваний. Однако, несмотря на значительный прогресс, остаются нерешёнными вопросы стандартизации клинических подходов, сопоставимости методологических стратегий, а также поиска надёжных биомаркеров, способных интегрировать молекулярные и клинические характеристики патологий [4, 9, 14, 19, 22–26]. Именно данные аспекты детерминируют актуальность настоящего обзора, направленного на комплексный анализ современных представлений о роли ангиогенеза в гинекологической и сосудистой патологии и репродуктивной медицине.

Целью настоящего исследования является системная оценка современных данных о роли ангиогенных факторов в патогенезе репродуктивных и сосудистых заболеваний у женщин (по данным литературных источников).

Задачи исследования:

- 1) провести анализ литературных данных о влиянии ангиогенных факторов на регуляцию эндометриальной васкуляризации и репродуктивные исходы;
- 2) оценить особенности экспрессии ключевых проангиогенных стимулов (VEGF, ADM, HIF-1 α и др.) с точки зрения их влияния на развитие заболеваний репродуктивных органов и сосудистых дисфункций;
- 3) систематизировать сведения о связи дисбаланса ангиогенеза и рассмотреть молекулярные механизмы регуляции ангиогенеза, включая роль микроРНК и лимфангиогенеза, в формировании системных сосудистых нарушений;
- 4) определить перспективные направления исследований и возможные терапевтические мишени, основанные на модуляции ангиогенных факторов.

Материалы и методы

Обзор был выполнен посредством систематического поиска и анализа рецензируемых научных публикаций за 2020–2025 годы в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science (WoS) и eLibrary.ru с целью выявления современных данных о роли ангиогенных факторов в патогенезе

незе репродуктивных нарушений и сосудистых заболеваний у женщин. Для поиска использовались ключевые термины, отражающие различные аспекты действия ангиогенных стимулов, включая «ангиогенез», «репродукция», «VEGF», «варикоз вен», а также связанные с ними понятия «эндометриоз», «лейомиома», «аденомиоз», «невынашивание беременности» и «эндометриальная васкуляризация». Отбор публикаций осуществлялся с акцентом на релевантность и научную значимость, приоритет отдавался оригинальным исследованиям и систематическим обзорам, позволяющим комплексно оценить механизмы регуляции ангиогенеза и его клинические последствия.

Методологический подход включал критический анализ и систематизацию литературных данных с целью выявления ключевых тенденций, повторяющихся закономерностей и противоречий в оценке роли VEGF и других ангиогенных факторов в развитии репродуктивной патологии и варикозной болезни вен нижних конечностей. Сравнительный анализ результатов позволил сопоставить молекулярные и морфологические проявления ангиогенеза, определить его вклад в системные сосудистые дисфункции и репродуктивные нарушения. Применение данного подхода обеспечило целостное представление о патогенетическом значении ангиогенеза и выявило перспективные направления дальнейших исследований, включая поиск диагностических маркеров и разработку терапевтических стратегий, направленных на коррекцию сосудистой регуляции у женщин.

Результаты

В ходе проведённого анализа исследований, связанных с ролью ангиогенеза в патогенезе гинекологических заболеваний, было установлено, что дисрегуляция ангиогенных процессов представляет собой не частное проявление отдельных заболеваний, а системный патофизиологический механизм, лежащий в основе широкого спектра гинекологических нозологий в возрастном аспекте, что продемонстрировано в Таблице 1.

Таблица / Table 1

Ключевые механизмы влияния ангиогенных факторов на риск развития заболеваний репродуктивных органов женщин и сосудистых патологий

Key mechanisms of influence of angiogenic factors on the risk of developing diseases of the reproductive organs of women and vascular pathologies

Патология / контекст	Орган	Метод исследования	Маркер	Результат	Источник
Аномальные маточные кровотечения (AUB-E, AUB-I)	Эндометрий	Иммуногистохимия, анализ экспрессии	VEGF, проангиогенные факторы	Повышение уровней проангиогенных факторов по сравнению с контролем; связь с патологическим ангиогенезом	[1]
Миома матки	Эндометрий, миометрий	Иммуногистохимия, морфометрия	VEGF, ADM, MVD	Повышение VEGF и ADM; MVD без различий; связь с сосудистыми нарушениями и гипертензией	[3], [8], [9], [12]
Привычное невынашивание беременности (RM)	Эндометрий	Биохимический анализ, ИГХ	VEGF	Снижение VEGF в эндометрии; противоречивые данные по другим тканям	[4]

Патология / контекст	Орган	Метод исследования	Маркер	Результат	Источник
Физиология репродуктивного процесса	Эндометрий, плацента	ИГХ, молекулярные методы	VEGF, Ang-2, цитокины	Ангиогенез – ключ к пролиферации эндометрия и имплантации; Ang-2 регулируется прогестероном	[5], [6], [10], [14]
Эндометриоз	Эндометрий, эндометриомы	Молекулярный анализ	miRNA	Дисрегуляция miRNA, влияющая на миграцию клеток	[7]
Повторные имплантационные неудачи (RIF)	Эндометрий	ИГХ в «окно имплантации»	VEGF	Снижение VEGF у пациенток с RIF	[11]
Аденомиоз	Эндометрий (эктопический)	ИГХ, морфометрия	VEGF, маркеры лимфангиогенеза	Повышенный ангиогенез и лимфангиогенез; увеличение плотности сосудов	[13]
Экспериментальные подходы	Матка (животные модели)	Экспериментальное лечение (DATS)	H2S, маркеры воспаления и липидного обмена	Улучшение ангиогенеза, снижение воспаления, увеличение размеров помёта	[15]
Системные эффекты (Long COVID, сердечно-сосудистые взаимодействия, трансплантация матки)	Матка, сердце	Клинические наблюдения, экспериментальные модели	–	Long COVID влияет на женщин; маточные стволовые клетки улучшают функцию сердца; трансплантация матки эффективна при абсолютном бесплодии	[16], [17], [18]
Онкогинекология (миомы и рак эндометрия)	Эндометрий	Генетический анализ	Ингибиторные гены опухоли	Миомы снижают риск рака эндометрия на 50,53%	[19]
Эндометриальный рак	Эндометрий	Гистология, молекулярная классификация	VEGF, антиангиогенные мишени	Новая классификация улучшает понимание патогенеза; ограниченные результаты антиангиогенной терапии	[20], [21]
Сосудистые аспекты в диагностике	Эндометрий, яичники	Допплерометрия, ИГХ	VEGF, MVD, индексы сосудистого сопротивления	Корреляция VEGF с индексами сопротивления; различия VEGF и MVD между доброкачественными и злокачественными поражениями	[22], [23]
Гиперплазия эндометрия	Эндометрий	ИГХ	VEGF, HIF-1α	Повышение VEGF и HIF-1α, особенно у постменопаузальных женщин; маркеры риска злокачественной трансформации	[24]

При анализе аномальных маточных кровотечений исследователями было установлено статистически значимое повышение концентрации проангиогенных факторов у пациенток с эндометриальными и ятрогенными нарушениями в сравнении с контрольной группой, что позволяет постулировать прямую патогенетическую связь между aberrантным неоваскулогенезом и клинической манифестацией данных состояний [1]. Полученные данные коррелируют с современными представлениями о роли дисбаланса ангиогенной регуляции в формировании патологических кровотечений и подтверждают концепцию о нарушении гемостатических механизмов эндометрия как следствии сосудистых дисфункций.

В контексте лейомиомы матки выявлены существенные особенности ангиогенной активности: отмечено достоверное увеличение экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и адреномедулина (ADM), однако плотность микроваскулярной сети не продемонстрировала статистически значимых различий между группами пациенток с миома-тозными узлами и без таковых [3]. Данное наблюдение представляет значительный научный интерес, поскольку свидетельствует о диссоциации между молекулярной активацией ангиогенных сигнальных путей и морфологическими проявлениями неоваскуляризации. Дополнительно установленная ассоциация лейомиом с системными васкулярными нарушениями и артериальной гипертензией подкрепляет гипотезу о системном характере сосудистых дисфункций при данной патологии [12], что требует пересмотра традиционного взгляда на миому матки как на локальное доброкачественное новообразование.

Особую клиническую и научную значимость приобретают результаты исследований сосудистых нарушений при репродуктивных потерях. У женщин с привычным невынашиванием беременности зафиксировано статистически значимое снижение концентрации VEGF в эндометриальной ткани, хотя данные по другим анатомическим локализациям остаются противоречивыми и требуют дальнейшего изучения [4]. Аналогичная тенденция наблюдается у пациенток с повторными неудачами имплантации: в окне имплантации регистрируется снижение уровня VEGF, что подтверждает критическую роль данного фактора в обеспечении успешной имплантации эмбриона [11]. Эти наблюдения согласуются с фундаментальными принципами репродуктивной биологии и подчёркивают важность оптимальной васкуляризации эндометрия для осуществления репродуктивной функции.

Молекулярно-биологические исследования выявили новые аспекты патогенеза эндометриоза: исследователями было установлено, что дисрегуляция мРНК в эндометрии и эндометриоидных гетеротопиях приводит к изменению миграционной активности клеток, что может представлять собой один из ключевых механизмов развития и прогрессирования заболевания [7]. У пациенток с аденомиозом продемонстрировано значительное усиление как ангиогенеза, так и лимфангиогенеза, сопровождающееся увеличением плотности сосудистой сети в эктопически расположенном эндометрии по сравнению с контрольными показателями [13]. Полученные данные расширяют понимание патофизиологических механизмов эндометриоидной болезни и открывают новые терапевтические возможности.

Исследования физиологических аспектов васкулярной регуляции подтвердили фундаментальную роль ангиогенеза как основополагающего процесса, обеспечивающего пролиферацию и регенерацию эндометрия в течение менструального цикла, а также являющегося необходимым условием успешной имплантации и плацентации [5, 6, 10, 14]. Установлено, что дисбаланс ангиогенных стимулов может приводить как к недостаточной, так и к избыточной

неоваскуляризации, формируя патогенетическую основу для развития различных нозологических форм репродуктивной патологии [5]. Экспериментальные исследования продемонстрировали, что целенаправленные терапевтические вмешательства, включая применение серосодержащих соединений (диаллилтрисульфид, DATS), способны оказывать положительное влияние на ангиогенез, метаболические процессы и воспалительные реакции, что в конечном итоге приводит к улучшению репродуктивных исходов [15].

В области онкогинекологии получены данные о протективной роли фибромиом матки в отношении развития эндометриального рака, что, вероятно, обусловлено регуляцией экспрессии специфических генов-супрессоров опухолевого роста [19]. Молекулярная классификация неоплазм эндометрия открывает принципиально новые перспективы в понимании патогенетических механизмов и оптимизации терапевтических подходов [20]. Вместе с тем клиническое применение антиангиогенной терапии остаётся ограниченным вследствие развития резистентности опухолевой ткани и отсутствия валидированных биомаркеров, что значительно снижает её терапевтическую эффективность [21]. Повышенные концентрации VEGF и фактора, индуцируемого HIF-1 α при гиперплазии эндометрия, особенно у пациенток в постменопаузальном периоде, рассматриваются в качестве потенциальных предикторов риска малигнизации, в то время как элевация уровня лептина демонстрирует прогностическую ценность для диагностики карциномы эндометрия [24, 25, 26].

Анализ представленных данных позволяет рассматривать ангиогенные факторы как универсальные регуляторы, влияющие не только на репродуктивное здоровье женщин, но и на состояние сосудистой системы в целом, включая риск развития варикозной болезни вен нижних конечностей. Повышение концентрации проангиогенных стимулов, продемонстрированное при аномальных маточных кровотечениях, эндометриозе, аденомиозе и лейомиоме матки, свидетельствует о том, что сосудистая дисфункция в гинекологической патологии носит системный характер и не ограничивается локальными изменениями эндометрия или миометрия [1, 3, 7, 13].

Значимым аргументом в пользу системного характера ангиогенных нарушений служат данные о вовлечении мРНК в регуляцию клеточной миграции и ангиогенеза при эндометриозе [7]. Данные механизмы оказывают влияние на венозную стенку, модулируя пролиферацию эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток, что усиливает представления о молекулярной основе сосудистой патологии. Аналогично усиление лимфангиогенеза при аденомиозе указывает на то, что нарушения регуляции сосудистой сети не ограничиваются кровеносным руслом, а затрагивают и лимфатическую систему, которая также вовлечена в патогенез варикозной болезни и хронической венозной недостаточности [13].

Обсуждение результатов

Обсуждение роли ангиогенеза в патогенезе гинекологических заболеваний демонстрирует значительную неоднородность результатов и методологических подходов, что затрудняет формирование целостной картины. Совокупность данных подтверждает, что ангиогенез является ключевым механизмом в поддержании нормальной функции эндометрия, имплантации и плацентации, а также в развитии патологических процессов [1, 5, 6, 10, 14]. При этом выявляется, что дисбаланс между проангиогенными и антиангиогенными факторами приводит к широкому спектру репродуктивных нарушений, включая аномальные маточные крово-

течения, имплантационные неудачи, невынашивание беременности и развитие фиброидов [1, 3, 4, 8, 9, 11–13, 22].

Ряд исследований указывает на необходимость учёта сосудистых факторов при миоме матки, подтверждая их вклад в клинические проявления и связь с системными сосудистыми дисфункциями [8, 9, 12]. Аналогично повышение плотности кровеносных и лимфатических сосудов при аденомиозе ассоциируется с выраженностью симптоматики, что подчёркивает значение ангиогенетических механизмов для клинической картины заболевания [13]. При этом сосудистые изменения могут иметь и протективное значение: так, у женщин с миомой матки отмечено снижение риска эндометриального рака, что связывают с вовлечением множественных генетических ингибиторов ангиогенеза [19].

В онкогинекологии ангиогенез рассматривается как важный диагностический и терапевтический ориентир. Повышение VEGF и микрососудистой плотности в эндометриальных карциномах подтверждает значимость сосудистых маркеров для прогноза и диагностики [23, 24]. Новые молекулярные классификации расширяют понимание патогенеза эндометриального рака и позволяют рассматривать антиангиогенные препараты как перспективное направление терапии, несмотря на наличие резистентности и ограничений эффективности [20, 21, 25]. Однако отсутствие валидированных биомаркеров для предсказания ответа на антиангиогенную терапию остаётся нерешённой проблемой [21].

Интерес представляет выявленная ассоциация миомы матки с артериальной гипертензией и другими системными васкулярными нарушениями, что позволяет рассматривать данное заболевание как клиническую модель генерализованной сосудистой дисфункции [12]. При этом дисбаланс ангиогенной регуляции, характеризующийся гиперэкспрессией VEGF и других медиаторов, но без выраженных морфологических коррелятов, может отражать склонность организма к патологической перестройке сосудистого русла. Аналогичные механизмы, вероятно, лежат в основе варикозной трансформации вен нижних конечностей у женщин, где ключевую роль играет нарушение сосудистой ремоделирующей способности и снижение устойчивости венозной стенки к гемодинамическим нагрузкам.

Снижение уровня VEGF, отмеченное при привычном невынашивании и повторных имплантационных неудачах, иллюстрирует другой аспект патологической регуляции ангиогенеза – его недостаточность [4, 11]. Исходя из полученных данных, можно утверждать, что как гиперактивация, так и дефицит ангиогенных сигналов ведут к нарушению сосудистого баланса, что подтверждает концепцию о двунаправленной патогенетической роли факторов ангиогенеза. В случае варикозной болезни подобный дисбаланс может приводить к неадекватному ответу венозной стенки на механические и гормональные стимулы, формируя предпосылки для дилатации и клапанной недостаточности. Значительное внимание уделяется регуляторным системам, включая матриксные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы, которые участвуют в ремоделировании сосудов и эндометриальной ткани. Несмотря на их патогенетическую значимость, разработка клинически эффективных ингибиторов металлопротеиназ пока не увенчалась успехом [2]. Схожая ситуация наблюдается в изучении взаимодействия сосудистых факторов с иммунной системой, где ограниченность данных о роли Т- и В-лимфоцитов при плацентации препятствует более полному пониманию механизмов [6].

В репродуктивной медицине особый интерес вызывает связь сосудистых факторов с повторными имплантационными неудачами и привычным невынашиванием, где снижение

экспрессии VEGF и вариабельность методологических подходов затрудняют выработку единых клинических рекомендаций [4, 11]. Кроме того, новые направления исследований касаются межсистемных взаимодействий, включая возможную роль матки как резервуара стволовых клеток в регенерации миокарда, что открывает перспективы для междисциплинарных исследований [17].

Проведённые исследования подтверждают, что ангиогенез является базовым физиологическим процессом, обеспечивающим адаптацию тканей к циклическим изменениям и метаболическим нагрузкам [5, 6, 10, 14]. Однако патологические сдвиги в регуляции данного процесса оказываются критически значимыми как для репродуктивной функции, так и для сосудистого гомеостаза в целом. Учитывая, что варикозная болезнь вен нижних конечностей у женщин демонстрирует явную связь с гормональными и репродуктивными факторами, можно предположить, что изменения ангиогенной регуляции выступают одним из ключевых медиаторов этой патофизиологической цепочки.

Заключение

На основании проведённого анализа литературных данных было установлено, что ангиогенез в гинекологии и сосудистой патологии предстаёт как универсальный механизм, определяющий широкий спектр физиологических и патологических состояний. Несмотря на прогресс в понимании его роли, сохраняются значительные пробелы в знаниях, обусловленные методологическими ограничениями и малым числом качественных клинических исследований. Решение этих вопросов возможно через мультидисциплинарные и многоцентровые исследования, направленные на уточнение молекулярных механизмов, поиск диагностических маркеров и разработку новых терапевтических стратегий.

Вклад авторов / *Contribution of the authors*

Р.А. Гармаш – разработка концепции и дизайна исследования; Б.О. Щеглов, Д.П. Пуга – анализ и интерпретация результатов; И.П. Коваль, И.Д. Макаренко – подготовка и редактирование текста; Г.В. Рева, И.В. Рева – сбор данных. Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

R.A. Garmash – study conception and design; B.O. Shcheglov, D.P. Puga – analysis and interpretation of results; I.P. Koval, I.D. Makarenkova – draft manuscript preparation; G.V. Reva, I.V. Reva – data collection. All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Соблюдение этических стандартов / *Compliance with ethical standards*

В этой статье не содержится никаких исследований, выполненных кем-либо из авторов, с участием людей или животных как объектов исследования.

This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors.

Конфликт интересов / *Conflict of interest*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Список источников / *References*

1. Middelkoop M.-A., Don E., Hehenkamp W.J.K., Polman N.J., Griffioen A.W., Huirne J.A.F. Angiogenesis in abnormal uterine bleeding: a narrative review. *Human Reproduction Update*, 2023, no. 29(4), pp. 457–485. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmad004>
2. Kaur K.K. Utilizing the knowledge of role of matrix metalloproteinases along with tissue inhibitors of matrix metalloproteinases in various gynaecological disorders with great emphasis on

- preeclampsia, PCOs along with gynaecological malignancies: a systematic review. *Open Access Journal of Gynecology*, 2022, no. 6(4), pp. 1–20. DOI: <https://doi.org/10.23880/oajg-16000223>
3. Don E., Middelkoop M.-A., Hehenkamp W.J.K., Mijatovic V., Griffioen A.W., Huirne J.A.F. Endometrial angiogenesis of abnormal uterine bleeding and infertility in patients with uterine fibroids: a systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, no. 24(8), p. 7011. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24087011>
4. Abu-Ghazaleh N., Brennecke S.P., Murthi P., Karanam V.L. Association of vascular endothelial growth factors (VEGFs) with recurrent miscarriage: a systematic review of the literature. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, no. 24(11), p. 9449. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24119449>
5. Chen Hong-Yan, et al. Knockdown of YKL-40 inhibits angiogenesis through regulation of VEGF/VEGFR2 and ERK1/2 signaling in endometrial cancer. *Cell Biology International*, 2021, no. 45(12), pp. 2557–2566. DOI: <https://doi.org/10.1002/cbin.11699>
6. Boldeanu L., Dijmarescu A.L., Radu M., Siloși C.A., Popescu-Drigă M.V., Poenariu I.S., Silosi I., Boldeanu M.V., Novac M.B., Novac L. The role of mediating factors involved in angiogenesis during implantation. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, 2021, no. 61(3), pp. 665–672. DOI: <https://doi.org/10.47162/RJME.61.3.04>
7. Liu J., Lin Y., Sun X., Zhang D. (2023). P-345GM-CSF drives endometrial repair via p-STAT3 mediating angiogenesis. *Human Reproduction*, 2023, no. 38(1). DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dead093.703>
8. Uterine fibroid vascularization: from morphological evidence to clinical implications. *Reproductive Biomedicine Online*, 2022, no. 44(2), pp. 281–294. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.09.005>
9. Ciarmela P., Delli Carpini G., Greco S., Zannotti A., Montik N., Giannella L., Giuliani L., Grelloni C., Panfoli F., Paolucci M., Pierucci G., Ragno F., Pellegrino P., Petraglia F., Ciavattini A. Uterine fibroid vascularization: from morphological evidence to clinical implications. *Reproductive Biomedicine Online*, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.RBMO.2021.09.005>
10. Park Y.-G., Choi J., Seol J.-W. Angiopoietin-2 regulated by progesterone induces uterine vascular remodeling during pregnancy. *Molecular Medicine Reports*, 2020, no. 22(2), pp. 1235–1242. DOI: <https://doi.org/10.3892/MMR.2020.11185>
11. Jin R., Ma W.L., Tang D., Liu F., Bai G., Reng M. Correlation between endometrial vascular endothelial growth factor expression and pregnancy outcome of frozen–thawed embryo transfer in patients with repeated implantation failure. *Applied Bionics and Biomechanics*, 2022, pp. 1–4. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/1937714>
12. Kirschen G.W., AlAshqar A., AlAshqar A., Miyashita-Ishiwata M., Reschke L., El Sabeh M., Borahay M.A. Vascular biology of uterine fibroids: connecting fibroids and vascular disorders. *Reproduction*, 2021, no. 162(2). DOI: <https://doi.org/10.1530/REP-21-0087>
13. Harmsen M.J., Arduç A., Bleeker M.C.G., Juffermans L.J.M., Griffioen A.W., Jordanova E.S., Huirne J.A.F. Increased angiogenesis and lymphangiogenesis in adenomyosis visualized by multiplex immunohistochemistry. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, no. 23(15), p. 8434. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23158434>
14. Massri N., Loia R., Sones J.L., Arora R., Douglas N.C. Vascular changes in the cycling and early pregnant uterus. *JCI Insight*, 2023, no. 11(11). DOI: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.163422>
15. Wang M., Wang Z., Miao Y., Wei H., Peng J., Zhou Y. Diallyl trisulfide promotes placental angiogenesis by regulating lipid metabolism and alleviating inflammatory responses in obese pregnant mice. *Nutrients*, 2022, no. 14(11), p. 2230. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14112230>
16. Pollack B.J., von Saltza E., McCorkell L., Santos L., Cohen A.K., Soares L.M. Female reproductive health impacts of Long COVID and associated illnesses including ME/CFS, POTS, and connective tissue disorders: a literature review. *Frontiers in Rehabilitation Sciences*, 2023, no. 4. DOI: <https://doi.org/10.3389/fresc.2023.1122673>

17. Ludke A., Hatta K., Yao A., Li R.K. Uterus: a unique stem cell reservoir able to support cardiac repair via crosstalk among uterus, heart, and bone marrow. *Cells*, 2022, no. 11(14), p. 2182. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells11142182>
18. de Campos C.A., Melo A.L.S., Ramos D.S., Perez G.S., Silva H., Baptista I.V.D., Fulgêncio I.M., Zerbini J. de S., Silva P.A.M., de Carvalho V.E.B. Transplante uterino como alternativa terapêutica para infertilidade de fator uterino: uma revisão sistemática. 2020, no. 12(10). DOI: <https://doi.org/10.25248/REAS.E4626.2020>
19. Qiao L., Xia L., Dong Y., Cheng Y., Cao H., Cao H. Uterine fibroids may play a protecting role against endometrial carcinoma in Chinese women with gynecological diseases. *Bioscience Reports*, 2020, no. 40(7). DOI: <https://doi.org/10.1042/BSR20200350>
20. Obradovic D.D., Oprić D. Endometrial carcinoma: Angiogenesis and review of the role of vascular endothelial growth factor. *Medicinski Podmladak*, 2022, no. 73(4), pp. 8–13. DOI: <https://doi.org/10.5937/mp73-40248>
21. Kasherman L., Liu S.L., Karakasis K., Lheureux S. Angiogenesis: a pivotal therapeutic target in the drug development of gynecologic cancers. *Cancers*, 2022, no. 14(5), p. 1122. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14051122>
22. Khamoshina M.B., Puga D.P., Shcheglov B.O. [et al.] Assessment of the level of expression activity and localization of Cd-Receptors in the postmenopausal period. *Medicina Moderna*, 2024, vol. 31, no. 3, pp. 215–219. DOI: <https://doi.org/10.31689/rmm.2024.31.3.215>
23. Liu M., Cai L., Li Q., Chen X., Gao L.-Y., Jiang L. The expression of VEGF and CD31 in endometrial lesions and its associations with blood flow parameters of transvaginal 3D power doppler ultrasonography: a preliminary study. *Cancer Management and Research*, 2020, no. 12, pp. 11211–11218. DOI: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S277274>
24. Chumak Z.V., Shapoval M.V., Nadvorna O.M., Zhovtenko O.V. Expression of markers of hypoxia, angiogenesis, as microcirculatory-tissue factors in proliferative processes of the endometrium. 2020.
25. Roškar L., Pušić M., Roškar I., Kokol M., Pirš B., Smrkolj Š., Lanišnik Rižner T. Models including preoperative plasma levels of angiogenic factors, leptin and IL-8 as potential biomarkers of endometrial cancer. *Frontiers in Oncology*, 2022, no. 12. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.972131>
26. Shcheglov B.O., Reva I.V., Shcheglova S.N. [et al.] Analysis of cervical mucosal epithelium proliferation during the postmenopausal period. *European Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2025, vol. 23, no. 1, pp. 64–69. DOI: <https://doi.org/10.15584/ejcem.2025.1.10>

Информация об авторах / Information about the authors

Гармаш Роман Александрович – пластический хирург, сосудистый хирург (ангиохирург), флеболог, хирург, врач ультразвуковой диагностики, аспирант департамента фундаментальной медицины Школы медицины и наук о жизни, Дальневосточный федеральный университет (Владивосток, Российская Федерация),

✉ garmash.ra@dvfu.ru, <https://orcid.org/0009-0007-9769-0907>

Roman A. Garmash – Plastic Surgeon, Vascular Surgeon (Angiosurgeon), Phlebologist, Surgeon, Ultrasound Diagnostician, Postgraduate Student, Department of Fundamental Medicine, School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University (Vladivostok, Russian Federation).

Щеглов Богдан Олегович – медицинский аналитик данных Медицинского комплекса, ассистент департамента фундаментальной медицины Школы медицины и наук о жизни, Дальневосточный федеральный университет (Владивосток, Российская Федерация),

✉ b.shcheglov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2262-1831>

Bogdan O. Shcheglov – Medical Analytics of Medical Complex, Assistant Professor, Department of Fundamental Medicine, School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University (Vladivostok, Russian Federation).

Пуга Дмитрий Петрович – кандидат медицинских наук, врач-гинеколог, врач ультразвуковой диагностики, Медицинский центр «Пятая точка» (Артем, Российская Федерация),

✉ puga.dp@dvfu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4322-0359>

Dmitry P. Puga – *Candidate of Medical Sciences, Gynecologist, Ultrasound Diagnostics Doctor, Medical Center “Fifth Point” (Artem, Russian Federation).*

Рева Иван Владимирович – доктор медицинских наук, профессор департамента фундаментальной медицины Школы медицины и наук о жизни, Дальневосточный федеральный университет (Владивосток, Российская Федерация),

✉ reva.iv@dvfu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3727-393X>

Ivan V. Reva – *Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Fundamental Medicine, School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University (Vladivostok, Russian Federation).*

Коваль Ирина Петровна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент департамента фундаментальной медицины Школы медицины и наук о жизни, Дальневосточный федеральный университет (Владивосток, Российская Федерация),

✉ koval.ip@dvfu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8648-3725>

Irina P. Koval – *Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Fundamental Medicine, School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University (Vladivostok, Russian Federation).*

Макаренкова Илона Дамировна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова (Владивосток, Российская Федерация),

✉ ilona_m@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6450-840X>

Iлона D. Makarenkova – *Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of the Laboratory of Immunology of the Research Institute of Epidemiology and Microbiology named by G.P. Somov (Vladivostok, Russian Federation).*

Рева Галина Витальевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор департамента фундаментальной медицины Школы медицины и наук о жизни, Дальневосточный федеральный университет (Владивосток, Российская Федерация),

✉ reva.gv@dvfu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6502-4271>

Galina V. Reva – *Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Fundamental Medicine, School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University (Vladivostok, Russian Federation).*

Статья поступила / Received: 25.08.2025.

Одобрена после рецензирования / Revised: 04.09.2025.

Принята к публикации / Accepted: 22.09.2025.