

Содержание компонентов системы сосудистого эндотелиального фактора роста в крови и опухоли у больных раком мочевого пузыря в сочетании с сахарным диабетом

И.В. Каплиева, Е.М. Атаева, Л.К. Трепитаки, А.Н. Шевченко, П.С. Качесова,
Д.А. Швырев, С.Г. Власов, А.В. Снежко

*Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Минздрава России
344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63*

Резюме

Компоненты системы сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) участвуют в патогенезе рака мочевого пузыря (РМП) и сахарного диабета второго типа (СД2). Отсутствуют данные о состоянии системы VEGF у больных с совместным течением немышечно-инвазивной формы РМП (НМИРМП) и СД2. Целью данного исследования явилось изучение особенностей содержания компонентов системы VEGF в крови и ткани опухоли при НМИРМП у пациентов с СД2. **Материал и методы.** Содержание компонентов системы VEGF определяли методом ИФА в крови пациентов с РМП на фоне СД2 (основная группа, 8 мужчин и 3 женщины), больных РМП (контрольная группа, 6 мужчин и 5 женщин), больных СД2 (группа сравнения, 4 мужчины и 4 женщины) и сопоставимых по возрасту доноров без онкологических заболеваний и СД2 (норма, 5 мужчин и 6 женщин), а также в гомогенатах опухолевой ткани. **Результаты.** При РМП концентрация VEGF-A и VEGF-C в крови не отличалась от уровня в группе доноров. При СД2 только содержание VEGF-C превышало соответствующее значение в группе доноров. У всех мужчин основной группы концентрация VEGF-C была в 2,7 раза меньше, чем у пациентов из группы сравнения, а у женщин – напротив, в 2,5 раза больше. Содержание sVEGF-R3 в крови превышало норму только у больных основной группы. В ткани опухоли отсутствовали различия в содержании VEGF-A, VEGF-C, sVEGF-R1 и sVEGF-R3 между больными РМП обеих групп, но пациенты с сочетанием патологий имели более низкий уровень sVEGF-R2. **Заключение.** При сочетании РМП и СД2 прослеживается усиление вовлеченности системы VEGF в течение онкологического заболевания, при этом у всех пациентов на первый план выступают изменения, связанные с компонентами, которые отвечают за лимфангиогенез.

Ключевые слова: немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, сопутствующая патология, сахарный диабет второго типа, компоненты системы VEGF, кровь, ткань опухоли.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор переписки. Каплиева И.В., e-mail: kaplirina@yandex.ru

Для цитирования. Каплиева И.В., Атаева Е.М., Трепитаки Л.К., Шевченко А.Н., Качесова П.С., Швырев Д.А., Власов С.Г., Снежко А.В. Содержание компонентов системы сосудистого эндотелиального фактора роста в крови и опухоли у больных раком мочевого пузыря в сочетании с сахарным диабетом. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(3):140–146. doi: 10.18699/SSMJ20250316

The content of vascular endothelial growth factor system components in the blood and tumor tissue of patients with bladder cancer and type 2 diabetes mellitus

I.V. Kaplieva, E.M. Ataeva, L.K. Trepitaki, A.N. Shevchenko, P.S. Kachesova, D.A. Shvyrev,
S.G. Vlasov, A.V. Snezhko

*National Medical Research Centre for Oncology of Minzdrav of Russia
344037, Rostov-on-Don, 14 liniya st., 63*

Abstract

The components of the vascular endothelial growth factor (VEGF) system are involved in the pathogenesis of bladder cancer (BC) and type 2 diabetes mellitus (T2DM). However, data regarding the state of the VEGF system in patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) and concurrent T2DM are lacking. The aim of the study was to investigate the characteristics of the content of VEGF system components in the blood and tumor tissue in NMIBC in patients with T2DM. **Material and methods.** VEGF component level was measured using ELISA in the blood of patients with both BC and type T2DM (main group, 8 men, 3 women), patients with BC without T2DM (control group, 6 men, 5 women), patients with T2DM without BC (comparison group, 4 men, 4 women), and age-matched healthy donors (norm, 5 men, 6 women), and in homogenates of tumor tissue. **Results.** In BC, VEGF-A and VEGF-C concentrations were similar to those in the donor group. In T2DM, only VEGF-C content was elevated. VEGF-C concentration in men of the main group was lower than in the comparison group, whereas in women – was higher. Circulating sVEGF-R3 content exceeded the norm only in the main group. In tumor tissue, there were no significant differences in VEGF-A, VEGF-C, sVEGF-R1, or sVEGF-R3 level between BC patients with or without T2DM. However, patients with concurrent conditions exhibited lower sVEGF-R2 levels in tumor tissue. **Conclusions.** In the case of a combination of BC and T2DM, there is an increase in the involvement of the VEGF system during the course of the oncological disease, while in all patients, changes associated with the components responsible for lymphangiogenesis prevail.

Key words: non-muscle-invasive bladder cancer, comorbidity, type 2 diabetes mellitus, components of the VEGF system, blood, tumor tissue.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author. Kaplieva I.V., e-mail: kaplirina@yandex.ru

Citation. Kaplieva I.V., Ataeva E.M., Trepitaki L.K., Shevchenko A.N., Kachesova P.S., Shvyrev D.A., Vlasov S.G., Snezhko A.V. The content of vascular endothelial growth factor system components in the blood and tumor tissue of patients with bladder cancer and type 2 diabetes mellitus. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(3):140–146. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250316

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) остается одним из самых распространенных видов злокачественных новообразований во всем мире, он связан со значительным влиянием на качество жизни пациентов и существенной экономической нагрузкой на систему здравоохранения. В некоторых регионах мира, включая Россию, наблюдается увеличение показателей заболеваемости РМП [1–3]. Немышечно-инвазивная форма составляет до 75 % всех случаев рака мочевого пузыря (НМИРМП). Основным методом лечения НМИРМП является трансуретральная резекция опухоли, за которой следует адьювантная внутривезикулярная терапия, с учетом индивидуального риска развития рецидива и прогрессирования заболевания [4, 5]. Группы НМИРМП и МИРМП неоднородны и имеют уникальные патологические особенности и молекулярные характеристики [3].

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) наряду со злокачественными новообразованиями представляет собой серьезную мировую проблему, являясь 12-й по значимости причиной смерти [6, 7]. Вследствие высокой глобальной распространенности и растущего уровня заболеваемости СД2 признается социально значимой неинфекционной эпидемией и находится под контролем ООН и национальных систем здравоохранения во мно-

гих странах. К 2021 г. число пациентов в возрасте 20–79 лет, страдающих СД2, превзошло ожидаемый мировой прирост, достигнув 537 млн. Согласно прогнозам, к 2045 г. это число увеличится на 46 % и составит 783 млн человек [6]. В Российской Федерации, как и в других странах мира, распространенность СД2 продолжает расти: с 2000 г. количество пациентов с СД2 увеличилось более чем в 2 раза и составило 4,96 млн человек [6].

Все чаще СД2 диагностируется у пациентов с онкологическими заболеваниями, им страдают около 8–18 % таких пациентов. Связь между этими патологиями установлена в отношении рака поджелудочной железы, печени, толстой кишки, молочной железы, желудка и некоторых других видов рака. В частности, при наличии СД2 риск развития рака молочной железы и колоректального рака увеличивается с 20 до 30 %, а риск внутрипеченочной холангиокарциномы или рака эндометрия возрастает на 97 % [7]. Однако данные о влиянии СД2 на РМП неоднозначны [8]. Кроме того, некоторые злокачественные опухоли и препараты для их лечения увеличивают риск развития СД2. К сожалению, механизмы связи между СД2 и раком до сих пор неизвестны [7].

Установлено, что компоненты системы васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF)

участвуют в патогенезе и РМП, и СД2 [9–11]. Выявлено значительное увеличение экспрессии VEGF-A, VEGF-C и их рецепторов (VEGF-R) в образцах РМП, что послужило их применению в качестве предиктивно-прогностических биомаркеров при этой патологии [10, 12]. Однако неизвестно влияние СД2 на уровень компонентов системы VEGF в тканях при НМИРМП.

Целью данного исследования явилось изучение особенностей содержания компонентов системы VEGF в крови и ткани опухоли при НМИРМП у пациентов с СД2.

Материал и методы

Проведение работы одобрено советом по этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (протокол № 26 от 08.09.2022). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование включены данные, полученные при обследовании 22 больных НМИРМП, разделенных на две группы по 11 человек в каждой. Основную группу составили пациенты с установленным диагнозом НМИРМП, протекающего на фоне СД2, 8 мужчин и 3 женщины, возраст $66,2 \pm 1,9$ года, в контрольную группу вошли больные РМП без СД2, 6 мужчин и 5 женщин, возраст $68,3 \pm 4,3$ года. В качестве групп сравнения выступали 11 доноров без онкологических заболеваний и СД2 (норма), 5 мужчин и 6 женщин, возраст $57,9 \pm 2,5$ года, а также 8 пациентов с СД2 без онкологических заболеваний, 4 мужчины и 4 женщины, возраст $59,4 \pm 2,0$ года («группа сравнения»). Практически все больные СД2, за исключением одного мужчины из основной группы, получали сахароснижающую терапию. Все пациенты с НМИРМП имели гистологическое строение опухолей в виде уротелиальных аденокарцином.

Содержание компонентов системы VEGF определяли посредством анализа на иммуноферментном микропланшетном автоматическом анализаторе Infinite F50 (Tecan Austria GmbH, Австрия): VEGF-A (# ELH-VEGF-1), VEGF-C (# ELH-VEGF-C-1), sVEGF-R1 (# ELH-VEGFR1-1), sVEGF-R3 (# ELH-VEGFR3-1) (Ray-Biotech, США) и sVEGF-R2 (# DVR200) (R&D Systems, США) в крови и в гомогенатах ткани опухоли. Статистическую обработку полученных результатов проводили посредством программы STATISTICA 10.0, наличие межгрупповых различий определяли с применением критерия Стьюдента, поскольку данные соответствовали закону нормального распределения (критерий Шапиро – Уилка). Результаты представлены в виде среднего

арифметического значения и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Значимыми считали отличия при $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты с СД2 без онкологической патологии имели в 1,9 раза больший, чем доноры, уровень VEGF-C в крови, тогда как содержание VEGF-A не отличалось от соответствующего показателя здоровых людей (табл. 1). При сочетанной патологии уровень VEGF-A в крови статистически значимо не отличался от величины показателя других групп, тогда как содержание VEGF-C в крови зависело от пола пациента. Так, концентрация VEGF-C у мужчин основной группы в 2,5 раза меньше, а у женщин больше, чем у лиц соответствующего пола с СД2, при этом у женщин основной группы она также была снижена по сравнению с пациентками с СД2, РМП и мужчинами с сочетанной патологией (в 4,7, 3,5 и 6,9 раза соответственно) (см. табл. 1). Содержание sVEGF-R1 и sVEGF-R2 в крови не изменялось ни в одной из групп. Только у больных с сочетанной патологией сывороточный уровень sVEGF-R3 был в 1,4 раза больше, чем у доноров (см. табл. 1).

При анализе содержания изучаемых факторов в опухолевой ткани установлено отсутствие статистически значимых отличий по содержанию VEGF-A и VEGF-C между лицами с НМИРМП и больными НМИРМП, протекающим на фоне СД2 (табл. 2). В то же время у последних в опухоли содержалось меньше растворимых рецепторов – sVEGF-R2 в 1,8 раза, sVEGF-R3 в 1,4 раза (на уровне тенденции).

Обсуждение

В нашем исследовании биологические ткани (кровь и опухоль) больных НМИРМП с наличием СД2 и его отсутствием статистически значимо не отличались по содержанию VEGF-A и sVEGF-R1, при этом по сывороточному уровню показателей данные группы были сопоставимы с донорами и пациентами с СД2 без онкологической патологии. Отсутствие отклонений в концентрации VEGF-A в крови может указывать на хороший прогноз при НМИРМП, поскольку VEGF-A, наряду с другими маркерами (MP-2, MMP-9, bFGF, CD105-MVD), выступает как независимый прогностический фактор плохой выживаемости пациентов с НМИРМП и МИРМП [13]. Содержание VEGF-A в верхнем квинтиле служило значимым предиктором общей и онкологической смертности у пациентов с НМИРМП, получавших пероральный ретиноидфенретирид [14]. Эффективное проти-

Таблица 1. Содержание VEGF и их растворимых рецепторов в крови пациентов с НМИРМП, протекающим на фоне СД2 или без него

Table 1. The content of VEGF and their soluble receptors in the blood of patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC), occurring against the background of type 2 diabetes mellitus (T2DM) or without it

| Показатель | Доноры (норма) | Группа сравнения (СД2) | Контрольная группа (НМИРМП) | Основная группа (СД2 + НМИРМП) |
|----------------------------|----------------|-----------------------------------|-----------------------------|---|
| Содержание VEGF-A, пг/мл | 86,52 ± 13,54 | 110,17 ± 19,27 | 95,21 ± 12,32 | 94,28 ± 20,27 |
| Содержание VEGF-C, пг/мл: | | | | |
| вся группа | 30,71 ± 4,81 | 59,34 ± 9,52; <i>p</i> = 0,007 | 40,11 ± 4,81 | 60,44 ± 20,86 |
| мужчины | 25,01 ± 5,85 | 55,20 ± 13,46 | 37,55 ± 11,08 | 21,82 ± 7,62; <i>p</i> ₁ = 0,033 |
| женщины | 32,35 ± 5,74 | 60,06 ± 12,07 | 41,19 ± 8,56 | 150,56 ± 17,79; <i>p</i> = 0,00007 <i>p</i> ₁ = 0,0071, <i>p</i> ₂ = 0,00073, <i>p</i> ₃ = 0,00001 |
| Содержание sVEGF-R1, нг/мл | 1,72 ± 0,14 | 7,31 ± 2,31 | 4,72 ± 1,18 | 1,97 ± 0,25 |
| Содержание sVEGF-R2, нг/мл | 7,39 ± 0,33 | 7,70 ± 0,46 | 7,34 ± 0,31 | 6,91 ± 0,38 |
| Содержание sVEGF-R3, нг/мл | 2,22 ± 0,23 | 2,39 ± 0,33 | 2,63 ± 10,26 | 3,13 ± 0,34, <i>p</i> = 0,03 |

Примечание. Статистическая значимость различий относительно показателей в группе: *p* – доноров, *p*₁ – СД2, *p*₂ – РМП, *p*₃ – мужчин с СД2 и РМП.

воопухолевого комбинированное лечение пациентов с НМИРМП сопровождалось снижением концентрации не только TNFα, С-реактивного белка, IL-6, но и VEGF-A в крови [15].

Однако если у 16 пациентов с НМИРМП в нашем исследовании содержание VEGF-A в опухолевой ткани не превышало 600 пг/г ткани, то шестерых оно было больше на 1–2 порядка: у троих больных изолированным НМИРМП – от 2138,2 до 5647,7 пг/г ткани, у троих с сочетанной патологией – от 9797,5 до 22595,4 пг/г ткани. Установлено, что экспрессия VEGF-A при РМП может увеличиваться как на уровне мРНК, так и

на уровне белка не только в сыворотке крови, но и в опухолях [13]. Возрастание экспрессии VEGF связано с повышением экспрессии гена гемоксигеназы-1 [16]. Регулировать ангиогенез и уровень VEGF-A при РМП может miR-200c, который подавляет экспрессию VEGF-A и HIF-1α через сигнальный путь Akt2/mTOR [17].

Уровень экспрессии VEGF-A в опухолях при НМИРМП связывают со стадией заболевания, высокой степенью злокачественности опухолей и их склонностью к рецидивированию [18]. В нашем исследовании интересной находкой явилось то, что высокая экспрессия VEGF-A у пациентов

Таблица 2. Содержание VEGF и их растворимых рецепторов в опухоли у пациентов с НМИРМП, протекающим на фоне СД2 или без него

Table 2. The content of VEGF and their soluble receptors in the tumor tissue of patients with NMIBC, occurring against the background of T2D or without it

| Показатель | Контрольная группа (НМИРМП) | Основная группа (СД2 + НМИРМП) |
|---------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| Содержание VEGF-A, пг/г ткани | 1256,56 ± 396,30 | 2498,00 ± 1317,91 |
| Содержание VEGF-C, пг/г ткани | 143,51 ± 12,33 | 137,60 ± 16,23 |
| Содержание sVEGF-R1, нг/г ткани | 106,36 ± 9,62 | 77,36 ± 20,67 |
| Содержание sVEGF-R2, пг/г ткани | 372,90 ± 29,94 | 204,77 ± 26,26, <i>p</i> = 0,008 |
| Содержание sVEGF-R3, пг/г ткани | 104,74 ± 11,37 | 75,29 ± 11,61, <i>p</i> = 0,055 |

с СД2 была характерна исключительно для опухолей с умеренной степенью дифференцировки (G2), тогда как у двух пациентов без СД2 опухоли с большим содержанием VEGF-A были низкодифференцированными (G3). Исходя из этого факта, можем предположить, что у пациентов с сочетанной патологией опухоли с меньшей степенью злокачественности больше склонны к рецидивированию. Данное предположение требует подтверждения в исследованиях на больших группах пациентов с НМИРМП. В целом VEGF-A является общепризнанным биомаркером рецидивирования РМП [19].

Отсутствие накопления VEGF-A в крови у пациентов с СД2 мы объясняем компенсацией эндокринного заболевания противодиабетическими препаратами. Так, существует положительная корреляция между концентрацией VEGF и количественными параметрами гликемического контроля (содержанием гликированного гемоглобина и глюкозы) в крови пациентов с СД2 [20].

Уровень VEGF-C в крови у мужчин с НМИРМП, который сочетался с СД2, был таким же низким, как у доноров, а у женщин – значительно увеличивался, при этом содержание sVEGF-R3, с которым связывается VEGF-C, у всех пациентов с комбинированной патологией было больше, чем у доноров. Способствовать увеличению концентрации VEGF-C в крови у женщин при РМП может 17β -эстрадиол через связывание с разновидностью рецептора эстрогенов – ER α 36. Так, у пациентов с раком гортани установлена положительная корреляционная связь между количеством ER α 36 и VEGF в опухолевой ткани, а также между количеством ER α 36 в опухоли и увеличением ее метастазирования в лимфатические узлы [21]. Максимально высокий уровень VEGF-C, участвующего в лимфангиогенезе [22], в организме женщин с НМИРМП и СД2 может способствовать худшим онкологическим прогнозам у данной категории пациенток [23].

В ткани опухоли у пациентов с СД2 содержалось меньше sVEGF-R2 и отмечалась тенденция к меньшему содержанию sVEGF-R3. Дефицит sVEGF-R у пациентов с НМИРМП, возможно, указывает на большую злокачественность онкологического процесса, поскольку известно, что часто sVEGF-R выступают в качестве ловушек VEGF, не давая им связаться с рецепторами, фиксированными на мембране клетки. Такая закономерность выявлена у женщин с карциномами яичников, у которых уровень sVEGF-R2 в тканях был ниже, чем при доброкачественном процессе, и являлся предиктором плохой общей выживаемости и выживаемости без рецидива [24].

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют об усилении вовлеченности компонентов системы VEGF в патогенез РМП, развивающегося на фоне СД2, при этом у всех пациентов на первый план выступают изменения, связанные с компонентами, ответственными за лимфангиогенез, и имеющие половую специфичность, что, вероятно, способствует прогрессированию онкологического заболевания, особенно у женщин.

Список литературы / References

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. М.: МНИОИ, 2024. 276 с.

Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Eds. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIIOI, 2024. 276 p. [In Russian].

2. Lobo N., Afferi L., Moschini M., Mostafid H., Porten S., Psutka S.P., Gupta S., Smith A.B., Williams S.B., Lotan Y. Epidemiology, screening, and prevention of bladder cancer. *Eur. Urol. Oncol.* 2022;5(6):628–639. doi: 10.1016/j.euo.2022.10.003

3. Lopez-Beltran A., Cookson M.S., Guercio B.J., Cheng L. Advances in diagnosis and treatment of bladder cancer. *BMJ.* 2024;384:e076743. doi: 10.1136/bmj-2023-076743

4. Пулатова А.А., Димитриади С.Н., Кутилин Д.С., Зыкова Т.А., Франциянц Е.М., Шевякова Е.А., Хван В.К., Гончаров С.И. Клинико-морфологические особенности течения рака мочевого пузыря у ВПЧ-инфицированных больных. *Юж.-Рос. онкол. ж.* 2023;4(3):12–19. doi: 10.37748/2686-9039-2023-4-3-2

Pulatova A.A., Dimitriadi S.N., Kutilin D.S., Zykova T.A., Frantsiyants E.M., Shevyakova E.A., Khwan V.K., Goncharov S.I. Clinical and morphological features of bladder cancer course in HPV-infected patients. *Yuzhno-Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal = South Russian Journal of Cancer.* 2023;4(3):12–19. [In Russian]. doi: 10.37748/2686-9039-2023-4-3-2

5. Semeniuk-Wojtaś A., Poddębniak-Strama K., Modzelewska M., Baryła M., Dziąg-Dudek E., Syryło T., Górnicka B., Jakiela A., Stec R. Tumor microenvironment as a predictive factor for immunotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer. *Cancer Immunol. Immunother.* 2023;72(7):1971–1989. doi: 10.1007/s00262-023-03376-9

6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Сазонова Д.В., Мокрышева Н.Г. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. *Сах. диабет.* 2023;26(2):104–123. doi: 10.14341/DM13035

- Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Sazonova D.V., Mokrysheva N.G. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):104–123. [In Russian]. <https://doi.org/10.14341/DM13035>
7. Pliszka M., Szablewski L. Associations between diabetes mellitus and selected cancers. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(13):7476. doi: 10.3390/ijms25137476
8. Мисникова И.В. Сахарный диабет и рак. *Рос. мед. ж.* 2016;24(20):1346–1350.
- Misnikova I.V. Diabetes and cancer. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Medical Journal of the Russian Federation*. 2016;24(20):1346–1351. [In Russian].
9. Shi G.J., Shi G.R., Zhou J.Y., Zhang W.J., Gao C.Y., Jiang Y.P., Zi Z.G., Zhao H.H., Yang Y., Yu J.Q. Involvement of growth factors in diabetes mellitus and its complications: a general review. *Biomed. Pharmacother.* 2018;101:510–527. doi: 10.1016/j.biopha.2018.02.105
10. Hsu M.C., Pan M.R., Hung W.C. Two birds, one stone: double hits on tumor growth and lymphangiogenesis by targeting vascular endothelial growth factor receptor 3. *Cells*. 2019;8(3):270. doi: 10.3390/cells8030270
11. Sadaf A., Rahman M.Z., Bhattacharjee P., Ahamad M.S.U., Nasreen S. Significance of vascular endothelial growth factor expression in the bladder urothelial carcinoma and its association with tumor grade and invasiveness. *Iran. J. Pathol.* 2021;16(4):362–369. doi: 10.30699/IJP.20201.138671.2518
12. Chan T.C., Hsing C.H., Shiue Y.L., Huang S.K., Hsieh K.L., Kuo Y.H., Li C.F. Angiogenesis driven by the CEBPD-hsa-miR-429-VEGFA signaling axis promotes urothelial carcinoma progression. *Cells*. 2022;11(4):638. doi: 10.3390/cells11040638
13. Siddhartha R., Goel A., Singhai A., Garg M. Matrix metalloproteinases -2 and -9, vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor and CD105-micro-vessel density are predictive markers of non-muscle invasive bladder cancer and muscle invasive bladder cancer subtypes. *Biochem. Genet.* 2024. Online ahead of print. doi: 10.1007/s10528-024-10921-3
14. Puntoni M., Petrera M., Campora S., Garrone E., Defferrari C., Torrissi R., Johansson H., Bruno S., Curotto A., DeCensi A. Prognostic significance of VEGF after twenty-year follow-up in a randomized trial of fenretinide in non-muscle-invasive bladder cancer. *Cancer Prev. Res. (Phila)*. 2016;9(6):437–444. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-15-0345
15. Dong X., Wang Y., Wang S., Li C., Zhang M., Hou F. Clinical effect of the combination of compound kushen injection and gemcitabine on postoperative patients with non-muscle invasive bladder cancer and its influence on serum-related factors. *Arch. Esp. Urol.* 2023;76(9):657–665. doi: 10.56434/j.arch.esp.urol.20237609.80
16. Kozakowska M., Dobrowolska-Glazar B., Okoń K., Józkwicz A., Dobrowolski Z., Dulak J. Preliminary analysis of the expression of selected proangiogenic and antioxidant genes and microRNAs in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *J. Clin. Med.* 2016;5(3):29. doi: 10.3390/jcm5030029
17. Wu S.Q., He H.Q., Kang Y., Xu R., Zhang L., Zhao X.K., Zhu X. MicroRNA-200c affects bladder cancer angiogenesis by regulating the Akt2/mTOR/HIF-1 axis. *Transl. Cancer Res.* 2019;8(8):2713–2724. doi: 10.21037/tcr.2019.10.23
18. El Azzouzi M., El Ahanidi H., Hafidi Alaoui C., Chaoui I., Benbacer L., Tetou M., Hassan I., Bensaid M., Oukabli M., Ameer A., Al Bouzidi A., Attaleb M., El Mzibri M. The evaluation of vascular endothelial growth factor A (VEGFA) and VEGFR2 receptor as prognostic biomarkers in bladder cancer. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(8):1471. doi: 10.3390/diagnostics13081471.
19. Gogalic S., Sauer U., Doppler S., Heinzel A., Perco P., Lukas A., Simpson G., Pandha H., Horvath A., Preininger C. Validation of a protein panel for the non-invasive detection of recurrent non-muscle invasive bladder cancer. *Biomarkers*. 2017;22(7):674–681. doi: 10.1080/1354750X.2016.1276628
20. Kurniawan L.B., Andriany R., Widaningsih Y., Esa T., Bahrhun U., Adnan E., Arif M. Glycemic control as the main determinant factor of serum VEGF levels in type 2 diabetes mellitus patients. *Rom. J. Intern. Med.* 2023;61(3):135–140. doi: 10.2478/rjim-2023-0009
21. Schwartz N., Chaudhri R.A., Hadadi A., Schwartz Z., Boyan B.D. 17Beta-estradiol promotes aggressive laryngeal cancer through membrane-associated estrogen receptor-alpha 36. *Horm. Cancer*. 2014;5(1):22–32. doi: 10.1007/s12672-013-0161-y
22. Hsu M.C., Pan M.R., Hung W.C. Two birds, one stone: double hits on tumor growth and lymphangiogenesis by targeting vascular endothelial growth factor receptor 3. *Cells*. 2019;8(3):270. doi: 10.3390/cells8030270
23. Uhlig A., Strauss A., Seif Amir Hosseini A., Lotz J., Trojan L., Schmid M., Uhlig J. Gender-specific differences in recurrence of non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Urol. Focus*. 2018;4(6):924–936. doi: 10.1016/j.euf.2017.08.007
24. Sallinen H., Heikura T., Koponen J., Kosma V.M., Heinonen S., Ylä-Herttuala S., Anttila M. Serum angiopoietin-2 and soluble VEGFR-2 levels predict malignancy of ovarian neoplasm and poor prognosis in epithelial ovarian cancer. *BMC Cancer*. 2014;14:696. doi: 10.1186/1471-2407-14-696

Сведения об авторах:

Каплиева Ирина Викторовна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-3972-2452, e-mail: kaplirina@yandex.ru
Атаева Елена Муратовна, ORCID: 0009-0007-2642-6295, e-mail: lena.ataevae1996@yandex.ru
Трепитаки Лидия Константиновна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-9749-2747, e-mail: legolab69@yandex.ru
Шевченко Алексей Николаевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-9468-134X, e-mail: alexshew@mail.ru
Качесова Полина Сергеевна, ORCID: 0000-0001-6928-5014, e-mail: vnp.kachesova@gmail.com
Швырев Дмитрий Александрович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-4012-4257, e-mail: dima2410@bk.ru
Власов Станислав Григорьевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-4680-8991, e-mail: stasikvlasov1994rgmu@gmail.com
Снежко Александр Владимирович, д.м.н., ORCID: 0000-0003-3998-8004, e-mail: snezhko.tanya@yandex.ru

Information about the authors:

Irina V. Kaplieva, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3972-2452, e-mail: kaplirina@yandex.ru
Elena M. Ataeva, ORCID: 0009-0007-2642-6295, e-mail: lena.ataevae1996@yandex.ru
Lidiya K. Trepitaki, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-9749-2747, e-mail: legolab69@yandex.ru
Alexey N. Shevchenko, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-00029468-134X, e-mail: alexshew@mail.ru
Polina S. Kachesova, ORCID: 0000-0001-6928-5014, e-mail: vnp.kachesova@gmail.com
Dmitriy A. Shvyrev, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4012-4257, e-mail: dima2410@bk.ru
Stanyslav G. Vlasov, candidate of medical sciences, ORCID: 000-0002-4680-8991, e-mail: stasikvlasov1994rgmu@gmail.com
Alexandr V. Snezhko, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3998-8004, snezhko.tanya@yandex.ru

Поступила в редакцию 25.11.2024

После доработки 07.04.2025

Принята к публикации 07.04.2025

Received 25.11.2024

Revision received 07.04.2025

Accepted 07.04.2025