

Международный научно-практический журнал

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ

2025, том 15, № 6

Восточная
Европа

Reproductive Health Eastern Europe
International Scientific Journal

2025 Volume 15 Number 6

Цветы в корзине и вазе. Фрагмент. 1615.
Работа кисти южно-нидерландского художника Ян Брейгеля Старшего (1568–1625).
Его картины с изображением цветов отличает особое каллиграфическое мастерство.
Современники утверждали, что все цветы мастер писал исключительно с натуры
и мог подолгу терпеливо ожидать начала цветения интересующего его растения.
За свой талант Брейгель получил прозвища "Бархатный", "Цветочный" и "Райский".



ISSN 2226-3276 (print)
ISSN 2414-3634 (online)



9 772226 327001



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

<https://doi.org/10.34883/PI.2025.15.6.008>
УДК 612.621.31:[616-006:611.96:616-055.2:616-08]:001.985(048.8)



Матылевич О.П.¹ ✉, Можейко Л.Ф.²

¹ Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Коррекция урогенитальных нарушений у женщин после проведения комплексного противоопухолевого лечения злокачественных новообразований органов малого таза: обзор литературы и перспективные направления

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста, редактирование – Матылевич О.П.; концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Можейко Л.Ф.

Подана: 14.11.2025

Принята: 01.12.2025

Контакты: omatylevich@tut.by

Резюме

Представленный обзор литературы посвящен обобщению данных о роли гиалуроновой кислоты (ГК) в коррекции урогенитальных нарушений у пациенток, завершивших комплексное противоопухолевое лечение. Актуальность проблемы обусловлена значительным прогрессом онкологической практики ввиду увеличения продолжительности жизни у большой когорты лиц, излеченных от рака, но нуждающихся в долгосрочной реабилитации для коррекции отдаленных последствий противоопухолевой терапии. При этом особое внимание уделяется женщинам репродуктивного и перименопаузального возраста с гормонозависимыми злокачественными новообразованиями органов репродуктивной системы.

Общеизвестно, что достаточно агрессивные методы лечения (овариэктомия, химио-, лучевая и гормональная терапия) индуцируют развитие ятрогенной гипоэстрогении, которая приводит к тяжелым проявлениям урогенитального синдрома менопаузы (УГС): вульвовагинальной атрофии, диспареунии, рецидивирующим инфекциям мочевого тракта и значительному снижению качества жизни. Ключевая терапевтическая дилемма заключается в противопоказании к золотому стандарту лечения УГС – менопаузальной гормональной терапии (МГТ) – у данной категории пациенток, что создает потребность в эффективных и безопасных негормональных альтернативных методах лечения.

Патогенетическое обоснование применения ГК базируется на ее многокомпонентном действии: выраженном гидратирующем эффекте вследствие исключительной гидрофильности; стимуляции пролиферации и дифференцировки эпителия влагалища и уротелия через взаимодействие с рецепторами CD44 и RHAMM и активации внутриклеточных сигнальных путей (ERK, PI3K/Akt); восстановлению поврежденного гликозаминогликанового (ГАГ) слоя слизистых оболочек, а также иммуномодулирующих и противовоспалительных свойствах.

Современный обзор литературы и собственные наблюдения демонстрируют высокую клиническую эффективность различных форм ГК (топические, инъекционные) в лечении осложнений противоопухолевой терапии. На фоне постлучевой и химиотерапевтической вагинальной токсичности (мукозиты, фиброз, стеноз) применение ГК достоверно снижает выраженность симптомов, улучшает показатели вагинального здоровья (Vaginal Health Index – VHI) и сексуальной функции (Female Sexual Function Index – FSFI). В урологической практике внутривезикулярные инстилляции гиалуроната натрия доказали эффективность в лечении лучевого и химиотерапевтического цистита за счет восстановления ГАГ-слоя мочевого пузыря и формирования защитного барьера. Уникальной областью применения является использование ГК в качестве биодegradуемого физического спейсера при брахитерапии рака шейки матки и простаты для снижения дозы облучения на прямую кишку и минимизации риска развития проктитов.

Несмотря на убедительные доказательства, интерпретация данных осложняется значительной гетерогенностью препаратов ГК (молекулярная масса, степень стабилизации, лекарственная форма), отсутствием стандартизированных классификаций и протоколов, а также ограниченным объемом долгосрочных наблюдений, особенно для инъекционных стабилизированных форм. Особого внимания требуют вопросы безопасности, потенциальных рисков цитотоксичности и иммуногенности сшивающих агентов (BDDE) при многократных инъекциях. Междисциплинарный характер применения ГК (онкогинекология, радиотерапия, гинекология, урология) диктует необходимость разработки узкоспециализированных клинических рекомендаций. Перспективными направлениями являются комбинированные методики (ГК + обогащенная тромбоцитами плазма и др.), однако их эффективность требует дальнейшего изучения в рамках рандомизированных исследований. Важнейшим аспектом является социально-психологическая роль реабилитации, где ГК выступает не только медицинским, но и психосоциальным инструментом, способствующим восстановлению качества жизни и реинтеграции пациенток.

Таким образом, ГК представляет собой патогенетически обоснованный, высокоэффективный и безопасный метод первого выбора для коррекции урогенитальных нарушений у пациенток с онкологическим анамнезом и противопоказаниями к МГТ. Для интеграции в рутинную клиническую практику необходима консолидация усилий по стандартизации препаратов, проведению долгосрочных исследований и разработке доказательных клинических рекомендаций.

Ключевые слова: урогенитальный синдром, гиалуроновая кислота, менопауза, реабилитация онкологических пациентов, вульвовагинальная атрофия, негормональная терапия

Matylevich O.¹ ✉, Mozheiko L.²

¹ N.N. Alexandrov Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Correction of Urogenital Disorders in Women Following Comprehensive Anticancer Treatment for Pelvic Malignancies: A Literature Review and Future Directions

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study, collection of materials, processing, writing of the text, editing – Matylevich O.; concept and design of the study, collection of materials, processing, writing of the text – Mozheiko L.

Submitted: 14.11.2025

Accepted: 01.12.2025

Contacts: omatylevich@tut.by

Abstract

This literature review aims to summarize the data on the role of hyaluronic acid (HA) in the management of urogenital disorders in patients who have completed comprehensive anticancer treatment. The relevance of this issue is driven by significant progress in oncological practice, leading to increased life expectancy for a large cohort of cancer survivors who require long-term rehabilitation to manage the late effects of anticancer therapy. Particular attention is paid to women of reproductive and perimenopausal age with hormone-dependent malignancies of the reproductive system.

It is well-established that aggressive treatment modalities (oophorectomy, chemotherapy, radiotherapy, and hormone therapy) induce iatrogenic hypoestrogenism, which leads to severe manifestations of the genitourinary syndrome of menopause (GSM): vulvovaginal atrophy, dyspareunia, recurrent urinary tract infections, and a significant decline in quality of life. The key therapeutic dilemma is the contraindication to the "gold standard" for GSM treatment – menopausal hormone therapy (MHT) – in this patient category, creating a need for effective and safe non-hormonal alternative treatments.

The rationale for using HA is based on its multifaceted mechanisms of action: a pronounced hydrating effect due to its exceptional hydrophilicity; stimulation of the proliferation and differentiation of vaginal epithelium and urothelium via interaction with CD44 and RHAMM receptors and activation of intracellular signaling pathways (ERK, PI3K/Akt); restoration of the damaged glycosaminoglycan (GAG) layer of the mucous membranes; as well as immunomodulatory and anti-inflammatory properties.

Current literature reviews and our own observations demonstrate the high clinical efficacy of various HA formulations (topical, injectable) in managing complications of anticancer therapy. In the context of post-radiation and post-chemotherapy vaginal toxicity (mucositis, fibrosis, stenosis), the use of HA significantly reduces symptom severity and improves Vaginal Health Index (VHI) and Female Sexual Function Index (FSFI) scores. In urological practice, intravesical instillations of sodium hyaluronate have proven effective in treating radiation- and chemotherapy-induced cystitis by restoring the bladder's GAG layer and forming a protective barrier. A unique application is the use of HA

as a biodegradable physical spacer in brachytherapy for cervical and prostate cancer to reduce the radiation dose to the rectum and minimize the risk of proctitis.

Despite compelling evidence, data interpretation is complicated by significant heterogeneity of HA products (molecular weight, degree of stabilization, formulation), a lack of standardized classifications and protocols, and a limited number of long-term studies, particularly for stabilized injectable forms. Safety concerns, potential risks of cytotoxicity, and immunogenicity of cross-linking agents (BDDE) with repeated injections require particular attention. The interdisciplinary nature of HA application (oncogynecology, radiation therapy, gynecology, urology) necessitates the development of specialized clinical guidelines.

Promising future directions include combination therapies (e.g., HA + platelet-rich plasma), though their efficacy requires further investigation in randomized controlled trials. A crucial aspect is the socio-psychological role of rehabilitation, where HA serves not only as a medical but also a psychosocial tool, contributing to the restoration of quality of life and patient reintegration.

Thus, HA represents a pathophysiologically justified, highly effective, and safe first-line tool for the management of urogenital disorders in patients with a history of cancer and contraindications to MHT. Integration into routine clinical practice requires consolidated efforts to standardize products, conduct long-term studies, and develop evidence-based clinical guidelines.

Keywords: genitourinary syndrome of menopause, hyaluronic acid, menopause, cancer survivors, rehabilitation, vulvovaginal atrophy, non-hormonal therapy

■ ВВЕДЕНИЕ

Современная онкология характеризуется значительным прогрессом, существенно изменившим прогноз при злокачественных новообразованиях. Благодаря развитию и внедрению в клиническую практику высокоточных методов диагностики, таргетной и иммунотерапии, а также совершенствованию подходов к лучевому и хирургическому лечению, достижение стойкой ремиссии и значительное увеличение продолжительности жизни онкологических пациентов стало реальностью. Согласно последним данным Международного агентства по изучению рака (IARC), в 2022 г. более 53 млн человек в мире прожили свыше 5 лет после первичного установления диагноза онкологического заболевания. Прогнозируется, что к 2050 г. глобальная заболеваемость раком возрастет на 77%, составляя 35 млн новых случаев ежегодно [1]. Этот тренд формирует новую, многочисленную и требующую особого внимания когорту пациентов – лиц, излеченных от рака, нуждающихся в долгосрочном специализированном медицинском сопровождении, направленном на коррекцию и реабилитацию последствий как самого заболевания, так и проведенной довольно агрессивной терапии.

Особое место в указанной популяции занимают женщины, перенесшие лечение злокачественных опухолей репродуктивной системы. Рак молочной железы (РМЖ) сохраняет лидирующие позиции, занимая второе место в общей структуре онкологической заболеваемости (2,3 млн новых случаев в год, или 11,6%), а рак шейки матки – восьмое место. Примечательной и клинически значимой

тенденцией является снижение возраста первичной диагностики этих заболеваний и, соответственно, увеличение числа пациентов репродуктивного и перименопаузального возраста, которые проживают 10 и более лет после завершения полного курса терапии [1].

В Республике Беларусь показатели пятилетней выживаемости при злокачественных новообразованиях достигли 60%, а среди пациентов трудоспособного возраста этот показатель составляет 63%, что соответствует среднеевропейским стандартам оказания онкологической помощи. В структуре онкологической заболеваемости среди женского населения, как и в мировом масштабе, лидирует РМЖ, далее следуют опухоли тела, шейки матки и яичников, в то время как у мужчин преобладает рак предстательной железы. В общей же структуре онкологической заболеваемости в Беларуси первое место устойчиво занимает колоректальный рак [2]. Таким образом, формируется значительная и постоянно растущая группа пациентов, завершивших радикальное противоопухолевое лечение и нуждающихся в дальнейшей специализированной помощи, направленной на поддержание качества жизни, в том числе сексуального и уrogenитального здоровья [3].

В этих условиях первостепенное значение приобретает не только длительный контроль над опухолевым процессом, но и активное лечение отдаленных последствий противоопухолевой терапии. Агрессивные методы, такие как радикальные хирургические вмешательства (с применением овариэктомии), химио-, лучевая и длительная гормональная терапия, зачастую приводят к развитию ятрогенной (преждевременной) гипоэстрогении, которая является ключевым патогенетическим звеном в развитии уrogenитального синдрома в период менопаузы (УГС) [4–7]. Его клинические проявления многогранны и включают атрофический вагинит, характеризующийся сухостью, жжением и зудом во влагалище; диспареунию (болезненный половой акт); рецидивирующие вагиниты и инфекции мочевыводящих путей (ИМП); различные нарушения мочеиспускания (императивные позывы, учащенное мочеиспускание, стрессовое недержание мочи), а также выраженное снижение качества сексуальной жизни, что в совокупности наносит значительный ущерб психоэмоциональному статусу и социальной адаптации пациенток [5, 8].

При этом важно подчеркнуть, что в отличие от естественной, постепенно развивающейся менопаузы, ятрогенная гипоэстрогения отличается острым, быстрым началом и поражает женщин относительно молодого возраста, чей организм не подготовлен к столь резкой гормональной депривации. Это обуславливает более тяжелое течение УГС с выраженными психоэмоциональными (тревожность, депрессивные эпизоды) и сексуальными нарушениями (снижение либидо, аноргазмия) [8]. Согласно данным поперечного исследования Chin et al. (2009), включавшего 251 женщину в постменопаузе с гормон-рецептор-положительным РМЖ, уrogenитальные симптомы тяжелой и умеренной степени выраженности отмечались у 63% пациенток, получающих адъювантную эндокринную терапию (ингибиторы ароматазы или тамоксифен). При этом 4% женщин рассматривали возможность досрочного прекращения жизненно важного антиэстрогенного лечения исключительно из-за непереносимой выраженности указанных побочных эффектов, что создает существенный риск для онкологического прогноза [6].

Ключевая терапевтическая дилемма в данной ситуации заключается в том, что золотой стандарт коррекции УГС – местная или системная менопаузальная

гормональная терапия (МГТ) – противопоказана при гормонозависимых опухолях (РМЖ, рак эндометрия и др.) в связи с потенциальным риском стимуляции опухолевого роста и рецидива заболевания [4, 5]. Указанные ограничения актуализируют интенсивный поиск и изучение эффективных и, что крайне важно, безопасных негормональных альтернативных методов. Одной из наиболее перспективных и патогенетически обоснованных молекул для коррекции гипоэстрогенных состояний такого генеза является гиалуроновая кислота (ГК), чья клиническая эффективность и благоприятный профиль безопасности доказаны как при естественной менопаузе, так и, что особенно ценно, у пациентов, находящихся в состоянии онкологической ремиссии [4, 7, 9–13].

■ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Гиалуроновая кислота в коррекции гипоэстрогенных состояний

Гиалуроновая кислота (гиалуронан, гиалуронат) представляет собой высокомолекулярный полисахарид, являющийся ключевым компонентом внеклеточного матрикса и эпителиальной базальной мембраны. Она зарекомендовала себя как высокоэффективное и безопасное средство для коррекции состояний, ассоциированных с дефицитом эстрогенов, включая как естественную, так и ятрогенную менопаузу [13, 14]. Многочисленные клинические исследования и метаанализы убедительно подтверждают ее способность достоверно уменьшать объективные и субъективные симптомы вульвовагинальной атрофии (ВВА) и другие проявления УГС [10–12, 15, 16].

Терапевтический эффект гиалуроновой кислоты носит многокомпонентный и патогенетически обоснованный характер:

1. Мощный гидратирующий эффект: благодаря исключительной гидрофильности, 1 молекула ГК способна удерживать до 1000 молекул воды. При местном применении она интенсивно удерживает воду в межклеточном пространстве слизистой оболочки влагалища, эффективно устраняя сухость и повышая эластичность тканей.
2. Стимуляция пролиферации и дифференцировки эпителия: ГК взаимодействует со специфическими мембранными рецепторами (CD44, RHAMM) на поверхности эпителиальных клеток и фибробластов. Это взаимодействие активирует внутриклеточные сигнальные каскады (включая пути ERK и PI3K/Akt), стимулируя клеточную пролиферацию, миграцию и синтез собственных структурных компонентов матрикса, в том числе коллаген и эластин, что способствует реэпителизации и утолщению слизистого слоя [17].
3. Восстановление защитного барьера: ГК является основным элементом гликозаминогликанового (ГАГ) слоя, покрывающего уротелий и вагинальный эпителий. Этот слой обеспечивает физиологический барьер для патогенных микроорганизмов и раздражающих веществ. Лучевая и химиотерапия повреждают ГАГ-слой, а местное применение ГК способствует его активному восстановлению [18].

4. Иммуномодулирующий и противовоспалительный потенциал: ГК обладает способностью модулировать локальный иммунный ответ. Высокомолекулярные фракции ГК оказывают противовоспалительное действие, подавляя активность провоспалительных цитокинов и хемокинов. Кроме того, она физически укрепляет эпителиальный барьер, усиливая врожденный иммунный ответ и защищая ткани от инвазии бактерий и вирусов [19].

Систематические обзоры (Santos et al., 2021; Buzzaccarin et al., 2021; Albalawi et al., 2023; Najjarzadeh et al., 2019) и рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) (Agrawal et al., 2024; Jafarzade et al., 2024) демонстрируют, что местные формы ГК (вагинальные гели, суппозитории, кремы) по эффективности в купировании симптомов ВВА сопоставимы с местной гормональной терапией, а в некоторых аспектах даже превосходят ее [9–13, 20, 21]. Согласно данным Jokar и соавт. (2016), терапия гиалуроновой кислотой ассоциировалась с достоверно более выраженным снижением индекса симптомов вульвовагинальной атрофии по сравнению с местным применением конъюгированных эстрогенов; примечательно, что уменьшение проявлений недержания мочи регистрировалось исключительно в группе ГК [21]. Таким образом, с учетом многофакторного механизма действия, гиалуроновая кислота представляет собой патогенетически обоснованную и клинически эффективную альтернативу для женщин с онкологическим анамнезом, для которых традиционная гормональная терапия неприемлема.

Применение гиалуроновой кислоты в лечении осложнений противоопухолевой терапии

Постлучевая и постхимиотерапевтическая вагинальная токсичность. Лучевая терапия на область органов малого таза, брахитерапия (при раке шейки матки, эндометрия, прямой кишки) и системная химиотерапия часто приводят к прямому повреждению пролиферирующего базального слоя слизистой оболочки влагалища. Это проявляется в виде острого мукозита, отека, гиперемии, изъязвлений, а в отдаленном периоде – прогрессирующего фиброза, укорочения и стеноза влагалища, что в клинической картине проявляется хронической тазовой болью, диспареунией и полной утратой вагинальной проходимости. Дополнительным фактором персистенции вагинальных симптомов является снижение стабильности микробиома, возникающее вследствие противоопухолевой терапии [22]. Исследования Laliscia et al. (2016) и Delia et al. (2019) подтвердили, что применение ГК во время лучевой и адъювантной терапии достоверно снижает выраженность острых побочных эффектов противоопухолевого лечения и предотвращает развитие фиброза за счет стимуляции репаративных процессов и модуляции воспалительного ответа [23, 24]. Клинические данные, полученные Carter et al. (2020, 2021), свидетельствуют о значительном улучшении объективных показателей влагалищного здоровья (индекс вагинального здоровья, Vaginal Health Index – VHI) и субъективных параметров сексуальной функции (опросник Female Sexual Function Index – FSFI) у женщин, перенесших лечение по поводу рака эндометрия и молочной железы, после курсового применения вагинального геля на основе гиалуроновой кислоты. У этих пациентов отмечалось уменьшение сухости и боли, повышение эластичности стенок влагалища и возобновление половой жизни [25, 26].

Иновационные методы: инъекционные и комбинированные технологии.

В последние годы все более широкое применение при коррекции выраженных атрофических и рубцовых изменений находят инъекционные формы гиалуроновой кислоты, включая стабилизированные (сшитые) препараты, пролонгированный объемобразующий эффект которых заявлен производителями [7]. Техника микроинъекций (папульная или линейная техника) в область преддверия, стенок влагалища и интракоитальной зоны позволяет создать депо препарата, который обеспечивает длительную гидратацию, стимуляцию неоангиогенеза и синтеза коллагена. В исследовании Bogliatto et al. (2016) серия интравагинальных инъекций поперечно-сшитой ГК привела к клинически и статистически значимому уменьшению чувства сухости, зуда и диспареунии у пациенток, прошедших лечение по поводу рака эндометрия [27].

Особый научный и практический интерес представляет комбинация гиалуроновой кислоты с аутологичной, обогащенной тромбоцитами плазмой (PRP). PRP является источником множества ростовых факторов (PDGF, VEGF, TGF- β , EGF и др.), которые потенцируют регенеративный потенциал ГК. Пилотные исследования (Hersant et al., 2018; Omar et al., 2023; Ragy et al., 2025) показали, что такой синергетический подход позволяет достичь более выраженного улучшения трофики слизистой оболочки, микроциркуляции и показателей сексуальной функции. Примечательно, что в некоторых работах монотерапия ГК демонстрировала сопоставимую или даже превосходящую эффективность, что требует дальнейшего изучения для определения оптимальных алгоритмов лечения [28–30].

Урологические и радиопротективные аспекты применения гиалуроновой кислоты

Лечение лучевого и химиотерапевтического цистита. Повреждающее действие цитостатиков (циклофосфамид, ифосфамид) и ионизирующего излучения на уротелий мочевого пузыря связано с разрушением его защитного ГАГ-слоя. Это приводит к развитию геморрагического или интерстициального цистита, проявляющегося изнурительной поллакиурией, никтурией, императивными позывами и болевым синдромом. Гиалуроновая кислота, вводимая внутрипузырно методом инстилляций, действует как аналог естественного гликозаминогликана. Она адгезируется к поврежденным участкам уротелия, формируя искусственный защитный барьер, который препятствует проникновению мочи и ее раздражающих компонентов в подслизистые слои, купируя таким образом воспалительный процесс и боль. Одновременно ГК стимулирует репарацию собственного уротелия. Ряд исследований (Sommariva et al., 2010; Baboudjian et al., 2022) демонстрируют статистически значимое уменьшение выраженности симптомов (по шкалам I-PSS, O'Leary-Sant), сокращение эпизодов гематурии и частоты мочеиспусканий после курса инстилляций гиалуроната натрия [31, 32].

Использование гиалуроновой кислоты в лучевой терапии (роль физического спейсера). В рамках высокоточной лучевой терапии, в частности при брахитерапии шейки матки и рака предстательной железы, гиалуроновая кислота находит важное применение в качестве биосовместимого и биodeградируемого физического спейсера. Путем инъекционного введения в пространство между простатой и передней стенкой прямой кишки (ректопростатическое пространство) или в

ректовагинальную перегородку создается буферная зона, которая отдаляет орган-мишень от критически важных соседних структур (прямая кишка). Это простое и безопасное техническое решение позволяет существенно снизить дозу ионизирующего излучения, получаемую передней стенкой прямой кишки, тем самым минимизируя риск развития таких поздних лучевых осложнений, как проктит, изъязвления, кровотечения и формирование ректовагинальных свищей. Исследования Kashihara et al. (2019) и Murakami et al. (2020) подтвердили, что инъекции ГК являются высокоэффективной манипуляцией, не оказывающей негативного влияния на локальный онкологический контроль [33, 34]. Таким образом, гиалуроновая кислота демонстрирует свойства многофункционального компонента в онкологии, являясь безопасным и эффективным средством не только для коррекции урогенитальных осложнений у пациенток после противоопухолевого лечения, но и для их активной профилактики, а также для оптимизации самих методов лучевой терапии.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ накопленных к настоящему моменту клинических данных и результатов многочисленных исследований позволяет утверждать, что гиалуроновая кислота занимает важное место в арсенале негормональных средств для коррекции и профилактики отдаленных последствий противоопухолевой терапии у женщин [14, 35, 36]. Ее высокая эффективность в лечении урогенитальных расстройств, постлучевых и постхимиотерапевтических осложнений подтверждена данными многочисленных рандомизированных контролируемых исследований и метаанализов [23–26, 31, 32, 36–43]. Однако, несмотря на очевидный прогресс, интерпретация совокупных результатов и выработка унифицированных клинических рекомендаций осложняется рядом методологических, фармакологических и практических особенностей.

Прежде всего, необходимо констатировать значительную гетерогенность самих препаратов гиалуроновой кислоты, представленных на фармацевтическом и медицинском рынке. В клинической практике применяются препараты, кардинально различающиеся по ключевым параметрам:

- Молекулярная масса: используются как высокомолекулярные (>1000 кДа), так и низкомолекулярные (<100 кДа) формы, различающиеся степенью биодоступности, скоростью метаболизма и спектром биологической активности.
- Степень стабилизации: различают стабилизированные путем химической модификации (сшитые) формы гиалуроновой кислоты, получаемые с использованием бифункциональных сшивающих агентов (BDDE, PEGDE), и нестабилизированные (несшитые) формы. Сшитые препараты характеризуются более плотной структурой и замедленной биодegradацией, тогда как несшитые формы отличаются большей биосовместимостью и физиологичностью взаимодействия с тканями, что в свою очередь определяет их безопасность и предсказуемость биологического ответа.
- Лекарственные формы и пути введения: широко применяются топические формы (гели, кремы, суппозитории), инъекционные препараты для внутрикожного, субмукозного и паравагинального введения, а также растворы для внутривенных инфузий.

Отсутствие унифицированной международной классификации и стандартизации режимов дозирования существенно затрудняет прямую сравнительную оценку

результатов, полученных в разных исследованиях. Серьезной проблемой является и то, что во многих публикациях отсутствует исчерпывающее описание фармакологических характеристик использовавшегося препарата (производитель, молекулярная масса, степень сшивки, концентрация), что значительно снижает воспроизводимость данных и валидность метаанализа.

Вторым значимым методологическим ограничением следует считать недостаточность данных о долгосрочных наблюдениях, что приобретает особое значение в контексте оценки онковыживаемости. Большинство РКИ оценивают эффективность и безопасность препаратов гиалуроновой кислоты преимущественно в краткосрочной перспективе – в пределах 3–6 месяцев, реже – до 12 месяцев. При этом сведения о длительной безопасности, особенно у женщин с онкологическим анамнезом, остаются фрагментарными.

Наибольшие вопросы вызывает применение инъекционных стабилизированных форм ГК, содержащих химические агенты для сшивания (бифункциональные производные BDDE). Предполагается, что сшитые формы гиалуроновой кислоты за счет замедленной биodeградации обеспечивают продолжительность терапевтического эффекта. Однако отдельные клинические данные показывают, что продолжительность действия несшитых форм при внутривпузырном введении (выраженный клинический эффект наблюдался в течение 12 месяцев, Shao et al., 2012) может быть сопоставима со стабилизированными инъекционными формами, применяемыми для коррекции вульвовагинальной атрофии (эффективность до 52 недель, Bensmail et al., 2025) [40, 44]. Кроме того, несмотря на то, что современные технологии очистки сводят содержание свободного BDDE в препаратах к минимальным, клинически незначимым уровням, дискуссия о потенциальных рисках цитотоксичности, хронического воспаления, иммунологических реакций и даже канцерогенеза при многократных инъекциях в чувствительные ткани продолжается в научном сообществе [45–49]. Эти данные подчеркивают необходимость проведения дальнейших продолжительных пострегистрационных исследований клинической целесообразности и безопасности применения различных форм ГК.

Клиническая практика также демонстрирует значительные междисциплинарные различия в подходах к применению ГК. После лечения РМЖ или рака органов малого таза основной акцент делается на восстановлении влажностного биоценоза и сексуальной функции. В радиотерапии ГК ценится прежде всего как спейсер и средство для снижения постлучевой токсичности. В гинекологии и урологии ключевым показанием являются лучевые и химические циститы. Такой универсальный, междисциплинарный характер применения ГК подчеркивает фундаментальную ценность молекулы, но одновременно требует создания узкоспециализированных, адаптированных для каждой категории пациентов клинических протоколов, учитывающих нозологию, вид полученного лечения и преследуемые цели реабилитации [19, 23, 41].

Нельзя недооценивать и социально-психологический аспект проблемы. Для женщин, победивших рак, вопросы сексуального и урогенитального здоровья напрямую связаны с качеством жизни, самооценкой, ощущением женственности и способностью к полноценным социальным и партнерским отношениям. Наличие безопасной, эффективной и негормональной опции терапии позволяет преодолеть разрыв между жизненно необходимой подавляющей эстрогены терапией и

стремлением сохранить полноценную физическую и психологическую активность. В этом контексте препараты ГК трансформируются из сугубо медицинского направления в мощный инструмент психосоциальной реабилитации, способствующей реинтеграции пациентки в нормальную жизнь после перенесенной тяжелой онкопатологии [8].

Дополнительного углубленного обсуждения требует вопрос о комбинированных и мультимодальных реабилитационных технологиях. Все большее внимание исследователей и клиницистов привлекают протоколы, одновременно сочетающие гиалуроновую кислоту с другими биологически активными методами: обогащенной тромбоцитами плазмой (PRP), низкоинтенсивным лазерным воздействием (лазерный биострими́нг), локальной гипербарической оксигенацией [7, 39, 50]. Первые пилотные исследования демонстрируют потенциальный синергетический эффект таких комбинаций, однако текущий уровень доказательности пока недостаточен для их широкого включения в официальные клинические рекомендации. Требуются масштабные сравнительные междисциплинарные исследования.

Отдельной, не сугубо медицинской, но важной проблемой остается влияние агрессивных маркетинговых стратегий компаний-производителей. Стабилизированные формы ГК, активно продвигаемые как «революционные инъекционные филлеры» для эстетической гинекологии и коррекции возрастных атрофических изменений, зачастую применяются off-label без достаточной доказательной базы именно в онкологической практике. Это может формировать неоправданно завышенные ожидания как у врачей, так и у пациентов, особенно на фоне высокой стоимости таких процедур. Важно подчеркнуть, что на текущий момент именно немодифицированные формы ГК в виде топических препаратов обладают наиболее значимым массивом данных, подтверждающих их профиль безопасности у пациентов, находящихся в ремиссии после лечения гормонозависимых онкологических заболеваний. Таким образом, для перевода накопленного многообещающего эмпирического и научного опыта в плоскость рутинной клинической практики необходима консолидированная работа научного и медицинского сообщества по следующим направлениям:

- Разработка международной стандартизированной классификации препаратов ГК по молекулярной массе, способу стабилизации и показаниям к применению.
- Проведение прямых сравнительных исследований для определения места и эффективности топических, инъекционных и комбинированных форм терапии ГК при различных типах осложнений противоопухолевого лечения.
- Внедрение валидированных опросников по оценке качества жизни (QoL) как обязательного критерия эффективности в дизайн всех исследований, посвященных реабилитации онкологических пациентов.
- Критическая переоценка рисков и преимуществ стабилизированных форм ГК в инъекционной практике с учетом потенциальных долгосрочных рисков.

Только комплексное решение этих методологических и практических задач позволит разработать четкие, стандартизированные и основанные на доказательствах клинические рекомендации, что обеспечит более широкое, безопасное и обоснованное внедрение препаратов гиалуроновой кислоты в повседневную практику онкогинекологии, радиотерапии, гинекологии, урологии и восстановительной медицины.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гиалуроновая кислота, являясь универсальным компонентом внеклеточного матрикса, представляет собой высокоперспективный и патогенетически обоснованный препарат в комплексной реабилитации женщин, завершивших радикальное противоопухолевое лечение. Многочисленные данные доказательной медицины подтверждают ее высокую клиническую эффективность в уменьшении выраженности урогенитального синдрома менопаузы, снижении радиационной и химиоиндуцированной токсичности со стороны мочеполовых органов, а также в объективном улучшении параметров сексуальной функции. В ситуации противопоказаний к назначению гормональной терапии у пациентов с гормонозависимыми опухолями гиалуроновая кислота по праву считается терапией первого выбора, предлагая эффективную и безопасную альтернативу.

В Республике Беларусь сформирован положительный опыт применения препаратов гиалуроновой кислоты в различных клинических дисциплинах с использованием отечественных разработок. Анализ и систематизация этого опыта, проведение собственных клинических исследований, а также разработка национальных протоколов реабилитации онкологических пациентов с использованием гиалуроновой кислоты представляются важными направлениями дальнейшей работы в условиях развитой системы онкологической помощи и устойчиво высоких показателей выживаемости. Реализация указанных направлений позволит повысить эффективность восстановительного лечения и существенно улучшить качество жизни растущей популяции женщин, излеченных от рака.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Global cancer burden growing, amidst mounting need for services. Available at: <https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services>.
2. Matylevich OP, Shelkovich SE, Balshakova A, Yaumenenka A. Trends in incidence, diagnosis and treatment of uterine corpus malignancies in reproductive-age women: a 30-year analysis of Belarus national data (1993–2022). *Eurasian J Oncol*. 2025;13(3):211–226. doi: 10.34883/Pl.2025.13.3.005
3. Maher EJ, Denton A. Survivorship, late effects and cancer of the cervix. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2008 Aug;20(6):479–87. Epub 2008 Jun 2. PMID: 18515052. doi: 10.1016/j.clon.2008.04.009
4. Lester J, Pahouja G, Andersen B, Lustberg M. Atrophic vaginitis in breast cancer survivors: a difficult survivorship issue. *J Pers Med*. 2015 Mar 25;5(2):50–66. PMID: 25815692; PMCID: PMC4493485. doi: 10.3390/jpm5020050
5. Lubián López D. M. Management of genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: An update. *World journal of clinical oncology*. 2022;13(2):71–100. doi: 10.5306/wjco.v13.i2.71
6. Chin SN, Trinkaus M, Simmons C, Flynn C, Dranitsaris G, Bolivar R, Clemons M. Prevalence and severity of urogenital symptoms in postmenopausal women receiving endocrine therapy for breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2009 May;9(2):108–17. PMID: 19433392. doi: 10.3816/CBC.2009.n.020
7. Narutytė R., Žukienė G., Bartkevičienė D. Vulvovaginal Atrophy Following Treatment for Oncogynecologic Pathologies: Etiology, Epidemiology, Diagnosis, and Treatment Options. *Medicina*. 2024;60:1584. doi: 10.3390/medicina60101584
8. Rosenberg SM, Partridge AH. Premature menopause in young breast cancer: effects on quality of life and treatment interventions. *J Thorac Dis*. 2013 Jun;5 (Suppl 1):S55–61. PMID: 23819028; PMCID: PMC3695534. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.06.20
9. Dos Santos CCM, Uggiioni MLR, Colonetti T, Colonetti L, Grande AJ, Da Rosa MI. Hyaluronic Acid in Postmenopause Vaginal Atrophy: A Systematic Review. *J Sex Med*. 2021 Jan;18(1):156–166. Epub 2020 Dec 5. PMID: 33293236. doi: 10.1016/j.jsxm.2020.10.016
10. Najjarzadeh M, Mohammad Alizadeh Charandabi S, Mohammadi M, Mirghafourvand M. Comparison of the effect of hyaluronic acid and estrogen on atrophic vaginitis in menopausal women: A systematic review. *Post Reproductive Health*. 2019;25(2):100–108. doi: 10.1177/2053369119830818
11. Albalawi NS, Almohammadi MA, Albalawi AR. Comparison of the Efficacy of Vaginal Hyaluronic Acid to Estrogen for the Treatment of Vaginal Atrophy in Postmenopausal Women: A Systematic Review. *Cureus*. 2023 Aug 27;15(8):e44191. PMID: 37767255; PMCID: PMC10520994. doi: 10.7759/cureus.44191
12. Buzzaccarini G, Marin L, Noventa M, Vitagliano A, Riva A, Dessole F, Capobianco G, Bordin L, Andrisani A, Ambrosini G. Hyaluronic acid in vulvar and vaginal administration: evidence from a literature systematic review. *Climacteric*. 2021 Dec;24(6):560–571. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33759670. doi: 10.1080/13697137.2021.1898580
13. Agrawal S, LaPier Z, Nagpal S, Oot A, Friedman S, Hade EM, Nachtigall L, Brucker BM, Escobar C. A randomized, pilot trial comparing vaginal hyaluronic acid to vaginal estrogen for the treatment of genitourinary syndrome of menopause. *Menopause*. 2024 Sep 1;31(9):750–755. Epub 2024 Jul 20. PMID: 39042017; PMCID: PMC11469619. doi: 10.1097/GME.0000000000002390

14. Cihan YB. The place and importance of hyaluronic acid in radiotherapy side effects. *Klin Onkol.* 2021 Fall;34(5):346–349. PMID: 34702041. doi: 10.48095/ccko2021346
15. Grimaldi EF, Restaino S, Inglese S, Foltran L, Sorz A, Di Lorenzo G, Guaschino S. Role of high molecular weight hyaluronic acid in postmenopausal vaginal discomfort. *Minerva Ginecol.* 2012 Aug;64(4):321–9. PMID: 22728576
16. Prestia V.M., Bertozzi E., Radice M. Low-molecular weight hyaluronic acid for the treatment of vulvovaginal atrophy: an innovative clinical practice JMDAT 2020;3:e260 doi: 10.32113/ijmdat_20207_260
17. Fallacara A, Baldini E, Manfredini S, Vertuani S. Hyaluronic Acid in the Third Millennium. *Polymers (Basel).* 2018 Jun 25;10(7):701. PMID: 30960626; PMCID: PMC6403654. doi: 10.3390/polym10070701
18. Rooney P, Srivastava A, Watson L, Quinlan LR, Pandit A. Hyaluronic acid decreases IL-6 and IL-8 secretion and permeability in an inflammatory model of interstitial cystitis. *Acta Biomater.* 2015 Jun;19:66–75. Epub 2015 Mar 26. PMID: 25818949. doi: 10.1016/j.actbio.2015.02.030
19. Mowbray CA, Shams S, Chung G, Stanton A, Aldridge P, Suchenko A, Pickard RS, Ali AS, Hall J. High molecular weight hyaluronic acid: a two-pronged protectant against infection of the urogenital tract? *Clin Transl Immunology.* 2018 Jun 7;7(6):e1021. PMID: 29928502; PMCID: PMC5993165. doi: 10.1002/cti2.1021
20. Jafarzade A., Mungtan T., Aghayeva S., Yildirim Baydemir B., Ekiz O.U., Biri A. A comparison of hyaluronic acid and estradiol treatment in vulvovaginal atrophy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci Year.* 2024;28(2):571–576. doi: 10.26355/eurrev_202401_35054
21. Jokar A, Davari T, Asadi N, Ahmadi F, Foruhari S. Comparison of the Hyaluronic Acid Vaginal Cream and Conjugated Estrogen Used in Treatment of Vaginal Atrophy of Menopausal Women: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Int J Community Based Nurs Midwifery.* 2016 Jan;4(1):69–78. PMID: 26793732; PMCID: PMC4709811
22. Tsementzi D, Meador R, Eng T, Patel P, Shelton J, Arluck J, Scott I, Dolan M, Khanna N, Konstantinidis KT, Bruner DW. Changes in the Vaginal Microbiome and Associated Toxicities Following Radiation Therapy for Gynecologic Cancers. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021 Oct 27;11:680038. PMID: 34778097; PMCID: PMC8580013. doi: 10.3389/fcimb.2021.680038
23. Lalisca C, Delishaj D, Fabrini MG, Gonnelli A, Morganti R, Perrone F, Tana R, Paia F, Gadducci A. Acute and late vaginal toxicity after adjuvant high-dose-rate vaginal brachytherapy in patients with intermediate risk endometrial cancer: is local therapy with hyaluronic acid of clinical benefit? *J Contemp Brachytherapy.* 2016 Dec;8(6):512–517. Epub 2016 Dec 9. PMID: 28115957; PMCID: PMC5241378. doi: 10.5114/jcb.2016.64511
24. Delia P, Sansotta G, Pontoriero A, Iati G, De Salvo S, Pisana M, Potami A, Lopes S, Messina G, Pergolizzi S. Clinical Evaluation of Low-Molecular-Weight Hyaluronic Acid-Based Treatment on Onset of Acute Side Effects in Women Receiving Adjuvant Radiotherapy after Cervical Surgery: A Randomized Clinical Trial. *Oncol Res Treat.* 2019;42(4):217–223. Epub 2019 Mar 12. PMID: 30861510. doi: 10.1159/000496036
25. Carter J, Baser RE, Goldfarb S, Baser RE, Goldfrank DJ, Seidel B, Milli L, Saban S, Stabile C, Canty J, Gardner GJ, Jewell EL, Sonoda Y, Kollmeier MA, Alektiar KM. A single-arm clinical trial investigating the effectiveness of a non-hormonal, hyaluronic acid-based vaginal moisturizer in endometrial cancer survivors. *Gynecol Oncol.* 2020 Aug;158(2):366–374. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32522420; PMCID: PMC7423634. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.05.025
26. Carter J, Baser RE, Goldfrank DJ, Seidel B, Milli L, Stabile C, Canty J, Saban S, Goldfarb S, Dickler MN, Gardner GJ, Jewell EL, Sonoda Y, Kollmeier MA, Alektiar KM. A single-arm, prospective trial investigating the effectiveness of a non-hormonal vaginal moisturizer containing hyaluronic acid in postmenopausal cancer survivors. *Support Care Cancer.* 2021 Jan;29(1):311–322. Epub 2020 May 2. PMID: 32358778; PMCID: PMC7606252. doi: 10.1007/s00520-020-05472-3
27. Bogliatto Fabrizio, Leidi L., Miletta Michela. Hyaluronic acid injection as functional adjuvant therapy in menopausal vulvovaginal symptoms – preliminary report. *Working Paper of Public Health.* 2016;5. doi: 10.4081/wpph.2016.6694
28. Hersant B, SidAhmed-Mezi M, Belkacemi Y, Darmon F, Bastuji-Garin S, Werkoff G, Bosc R, Niddam J, Hermeziu O, La Padula S, Meningaud JP. Efficacy of injecting platelet concentrate combined with hyaluronic acid for the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women with history of breast cancer: a phase 2 pilot study. *Menopause.* 2018 Oct;25(10):1124–1130. PMID: 29738415. doi: 10.1097/GME.0000000000001122
29. Omar SS, Elmulla KF, Abokhadr NA, Badawy AA, Ramadan AM, Hassouna AM, Heikal LA, Ararat WO. Comparable Efficacy of Submucosal Platelet-Rich Plasma and Combined Platelet-Rich Plasma Noncrosslinked Hyaluronic Acid Injections in Vulvovaginal Atrophy: A Cancer Survivorship Issue. *J Womens Health (Larchmt).* 2023 Sep;32(9):1006–1020. Epub 2023 Jul 7. PMID: 37417970. doi: 10.1089/jwh.2023.0144
30. Ragy S, Kahky H.E., Elfakkar N.M.Z., et al. Injection of hyaluronic acid versus platelet rich plasma for treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal females. *Arch Dermatol Res.* 2025;317:305. doi: 10.1007/s00403-025-03820-z
31. Sommariva ML, Sandri SD, Ceriani V. Efficacy of sodium hyaluronate in the management of chemical and radiation cystitis. *Minerva Urol Nefrol.* 2010 Jun;62(2):145–50. PMID: 20562794
32. Baboudjian M, Fourmarier M, Clement C, Cherasse A, Graziana JP, Bentaleb Y, Rouscoff Y, Ducrocq S, Gondran-Tellier B, Saussine C. Intravesical instillation of high molecular weight sodium hyaluronate in radiation-induced cystitis: a prospective pilot study. *World J Urol.* 2022 Jan;40(1):141–146. Epub 2021 Sep 22. PMID: 34550425. doi: 10.1007/s00345-021-03837-9
33. Murakami N, Nakamura S, Kashihara T, Kato T, Shibata Y, Takahashi K, Inaba K, Okuma K, Igaki H, Nakayama Y, Galalae R, Itami J. Hyaluronic acid gel injection in rectovaginal septum reduced incidence of rectal bleeding in brachytherapy for gynecological malignancies. *Brachytherapy.* 2020 Mar-Apr;19(2):154–161. Epub 2019 Dec 24. PMID: 31879238. doi: 10.1016/j.brachy.2019.11.004
34. Kashihara T, Murakami N, Tselis N, Kobayashi K, Tsuchida K, Shima S, Masui K, Yoshida K, Takahashi K, Inaba K, Urmezawa R, Igaki H, Ito Y, Kato T, Uno T, Itami J. Hyaluronate gel injection for rectum dose reduction in gynecologic high-dose-rate brachytherapy: initial Japanese experience. *J Radiat Res.* 2019 Jul;60(4):501–508. PMID: 31034570; PMCID: PMC6640896. doi: 10.1093/jrr/rrz016
35. Zamulaeva I.A., Abramova M.R., Matchuk O.N., Lipunov N.M., Mkrtychyan L.S., Krikunova L.I. Influence of high-molecular hyaluronic acid on size of breast cancer stem cell population of MCF-7 line. *Problems in Oncology.* 2021;67(2):293–298. (in Russian)
36. Cosentino D, Piro F. Hyaluronic acid for treatment of the radiation therapy side effects: a systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018 Nov;22(21):7562–7572. PMID: 30468506. doi: 10.26355/eurrev_201811_16298
37. Ribeiro LDS, Silveira RCCP, Vasques CJ, de Meneses AG, Dos Reis PED, Ferreira EB. Hyaluronic acid to manage radiotoxicities in gynecological cancer patients: a scoping review. *Support Care Cancer.* 2024 Jun 18;32(7):439. PMID: 38888632. doi: 10.1007/s00520-024-08614-z
38. Tai RZ, Loh EW, Tsai JT, Tam KW. Effect of hyaluronic acid on radiotherapy-induced mucocutaneous side effects: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer.* 2022 Jun;30(6):4845–4855. Epub 2022 Feb 12. PMID: 35152333. doi: 10.1007/s00520-022-06902-0
39. Gold D, Nicolay L, Avian A, Greimel E, Balic M, Pristauz-Telsnigg G, Tamussino K, Trutnovsky G. Vaginal laser therapy versus hyaluronic acid suppositories for women with symptoms of urogenital atrophy after treatment for breast cancer: A randomized controlled trial. *Maturitas.* 2023 Jan;167:1–7. Epub 2022 Sep 9. PMID: 36279690. doi: 10.1016/j.maturitas.2022.08.013
40. Shao Y, Lu GL, Shen ZJ. Comparison of intravesical hyaluronic acid instillation and hyperbaric oxygen in the treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis. *BJU Int.* 2012 Mar;109(5):691–4. Epub 2011 Sep 2. PMID: 21895939. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10550.x

41. Samper Ots PM., López Carrizosa C., Rodríguez A., et al. Vesical instillations of hyaluronic acid to reduce the acute vesical toxicity caused by high-dose brachytherapy do not affect the survival: a five-year follow-up study. *Clin Transl Oncol.* 2009;11:828–834. doi: 10.1007/s12094-009-0451-6
42. Marcu D., Spinu Dan, Liviu Dan, Mischianu Dorel, Oprea Ioana, Diaconu Camelia, Socea Bogdan, Bratu Ovidiu. The efficiency of hyaluronic acid in the management of radiation induced cystitis. *Farmacia.* 2019;67:50–55. doi: 10.31925/farmacia.2019.1.7.42
43. Varytė G, Bartkevičienė D. Pelvic Radiation Therapy Induced Vaginal Stenosis: A Review of Current Modalities and Recent Treatment Advances. *Medicina (Kaunas).* 2021 Apr 1;57(4):336. PMID: 33915994; PMCID: PMC8066324. doi: 10.3390/medicina57040336
44. Bensmail H, Marchand Lamiraud F, Martin C, Pelckmans S, Cha'ban F, Siboni Frisch A, Deniz G, Sabban Serfati P, Caubo B, Gurriet B, Petit Breuilh I, Pastijn AI, Berreni N, Cosson M. Hyaluronic acid injection to treat symptoms of vulvovaginal atrophy and improve sexual function in postmenopausal women: A 52-week long-term follow-up. *Maturitas.* 2025 Oct;201:108687. Epub 2025 Aug 5. PMID: 40773978. doi: 10.1016/j.maturitas.2025.108687
45. Wojtkiewicz M, Stachura A, Roszkowski B, Winiarska N, Kazimierska K, Stachura K. Are We Overlooking Harms of BDDE-Cross-Linked Dermal Fillers? A Scoping Review. *Aesthetic Plast Surg.* 2024 Dec;48(23):5147–5154. Epub 2024 Aug 6. doi: 10.1007/s00266-024-04262-0. Erratum in: *Aesthetic Plast Surg.* 2024 Dec;48(23):5254. PMID: 39107664; PMCID: PMC11739315. doi: 10.1007/s00266-024-04337-y
46. Hong GW, Wan J, Chang K, Park Y, Yi KH. Decomposition and Changes in In Vivo Post-HA Filler Injection: A Review. *J Cosmet Dermatol.* 2025 Jan;24(1):e16652. Epub 2024 Oct 28. PMID: 39466959; PMCID: PMC11743293. doi: 10.1111/jocd.16652
47. Jeong CH, Kim DH, Yune JH, Kwon HC, Shin DM, Sohn H, Lee KH, Choi B, Kim ES, Kang JH, Kim EK, Han SG. In vitro toxicity assessment of crosslinking agents used in hyaluronic acid dermal filler. *Toxicol In Vitro.* 2021 Feb;70:105034. Epub 2020 Oct 20. PMID: 33096205. doi: 10.1016/j.tiv.2020.105034
48. Lee W, Shah-Desai S, Rho NK, Cho J. Etiology of Delayed Inflammatory Reaction Induced by Hyaluronic Acid Filler. *Arch Plast Surg.* 2024 Feb 7;51(1):20–26. PMID: 38425859; PMCID: PMC10901605. doi: 10.1055/a-2184-6554
49. Keizers PHJ, Vanhee C, van den Elzen EMW, de Jong WH, Venhuis BJ, Hodemaekers HM, Schwillens P, Lensen DGW. A high crosslinking grade of hyaluronic acid found in a dermal filler causing adverse effects. *J Pharm Biomed Anal.* 2018 Sep 10;159:173–178. Epub 2018 Jul 2. PMID: 29990883. doi: 10.1016/j.jpba.2018.06.066
50. Asinaro G, Massarotti C, Musante V, Fiamberti M, Marchese B, Lambertini M, Del Mastro L, Londero AP, Cagnacci A. Vaginal oxygen plus hyaluronic acid on lower urinary tract symptoms in breast cancer survivors. *Climacteric.* 2025 Apr;28(2):169–174. Epub 2025 Feb 4. PMID: 39903582. doi: 10.1080/13697137.2025.2455182