

#### Сведения об авторах

**Чувараян Григорий Асватурович**, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии Института материнства и детства<sup>2</sup>, зав. отделением рентгенхирургии<sup>1</sup>. E-mail: grigoriy.chuvarayan@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4503-6280

**Маслинков Клима Иванович**, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению отделения рентгенхирургии<sup>1</sup>.

**Стаферов Антон Валерьевич**, к.м.н., зав. отделением рентгенхирургии<sup>3</sup>.

**Бабаев Андрей Владимирович**, ассистент кафедры факультетской терапии Института материнства и детства<sup>2</sup>, зав. отделением кардиологии № 2<sup>1</sup>.

**Пинчук Татьяна Витальевна**, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии Института материнства и детства<sup>2</sup>. E-mail: doktor2000@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-7877-4407

**Араkelов Сергей Эрнестович**, д.м.н., проф., зав. кафедрой семейной медицины с курсом паллиативной медицинской помощи<sup>4</sup>, главный врач<sup>1</sup>. ORCID: 0000-0003-3911-8543

**Титова Ирина Юрьевна**, зам. главного врача по медицинской части<sup>1</sup>. ORCID: 0000-0001-7056-0634

#### About authors

**Chuvarayan Grigoriy A.**, PhD Med, associate professor at Dept of Faculty Therapy of Institute of Motherhood and Childhood<sup>2</sup>, head of Dept. of Endovascular Surgery<sup>1</sup>. E-mail: grigoriy.chuvarayan@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4503-6280

**Maslinkov Klim I.**, endovascular surgeon<sup>1</sup>.

**Staferov Anton V.**, PhD Med, head of Dept. of Endovascular Surgery<sup>3</sup>.

**Babaev Andrey V.**, assistant at Dept of Faculty Therapy of Institute of Motherhood and Childhood<sup>2</sup>, head of Cardiology Dept No 2<sup>1</sup>.

**Pinchuk Tatyana V.**, PhD Med, associate professor at Dept of Faculty Therapy of Institute of Motherhood and Childhood<sup>2</sup>. E-mail: doktor2000@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-7877-4407

**Arakelov Sergey E.**, professor, chief physician, head of Dept. of Palliative care<sup>4</sup>, head physician<sup>1</sup>. ORCID: 0000-0003-3911-8543

**Titova Irina Yu.**, deputy chief physician for Medical Affairs<sup>1</sup>. ORCID: 0000-0001-7056-0634

<sup>1</sup> ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени В.П. Демикова ДЗМ», Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр ФМБА России», Москва, Россия

<sup>4</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН), Москва, Россия

<sup>1</sup> Moscow City State Hospital named after V. P. Demikhov, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

**Автор для переписки:** Чувараян Григорий Асватурович.  
E-mail: grigoriy.chuvarayan@gmail.com

**Corresponding author:** Chuvarayan Grigoriy A. E-mail: grigoriy.chuvarayan@gmail.com

**Для цитирования:** Чувараян Г.А., Маслинков К.И., Стаферов А.В., Бабаев А.В., Пинчук Т.В., Араkelов С.Э., Титова И.Ю. Опыт использования ротационной атерэктомии при кальцинированном поражении правой коронарной артерии. *Медицинский алфавит*. 2025; (17): 51–56. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-17-51-56>

**For citation:** Chuvarayan G.A., Maslinkov K.I., Staferov A.V., Babaev A.V., Pinchuk T.V., Arakelov S.E., Titova I. Yu. Experience with rotational atherectomy for calcified lesions of the right coronary artery. *Medical alphabet*. 2025; (17): 51–56. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-17-51-56>



DOI: 10.33667/2078-5631-2025-17-56-62

## Иммунный профиль эндометрия у женщин в постменопаузе на фоне приема МГТ: роль субпопуляций лимфоцитов в развитии аномальных маточных кровотечений

Ю.Э. Доброхотова, С.Э. Сафарли, И.Ю. Ильина, М.Р. Нариманова, М.Д. Казиева

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

#### РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Изучение иммунного профиля эндометрия у женщин в постменопаузе, получающих менопаузальную гормональную терапию (МГТ), имеет важное значение для понимания механизмов развития аномальных маточных кровотечений (АМК) и повышения безопасности проводимого лечения. Несмотря на накопленные данные о роли NK-клеток и T-лимфоцитов в регуляции репродуктивной функции, особенности субпопуляции лимфоцитов эндометрия на фоне МГТ в постменопаузе остаются малоизученными.

**Цель.** Оценить изменения субпопуляций лимфоцитов (CD3+, CD3+/CD16+/CD56+, CD3-/CD16+/CD56+) в эндометрии у женщин в постменопаузе на фоне МГТ и их возможную связь с развитием АМК.

**Материалы и методы.** Проведено рандомизированное контролируемое исследование с участием 106 женщин в постменопаузе, распределенных на три группы: контрольную (n=34), получающую МГТ без АМК (n=35) и получающую МГТ с АМК (n=37). Выполнена пайпель-биопсия эндометрия до и спустя 6 мес терапии. Иммунофенотипирование клеток аспирата проводилось методом проточной цитометрии.

**Результаты.** У пациенток, получавших МГТ, спустя 6 мес отмечено статистически значимое увеличение доли CD3+ и CD3-/CD56+/CD16+ клеток по сравнению с начальными значениями. Наиболее выраженные изменения наблюдались у пациенток с АМК. Установлены статистически значимые различия как по абсолютным, так и по относительным значениям субпопуляций лимфоцитов между группами.

**Заключение.** Нарушения иммунного гомеостаза эндометрия могут играть ключевую роль в развитии АМК у женщин в постменопаузе, получающих МГТ. Полученные данные подчеркивают важность дальнейшего изучения иммунных механизмов при формировании индивидуального подхода к терапии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** постменопауза, аномальное маточное кровотечение, менопаузальная гормональная терапия, эндометрий, лимфоциты, маточные естественные киллеры, NK-клетки, иммунный гомеостаз.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Информация о спонсорстве:** подготовка статьи не финансировалась из каких-либо источников.

# Endometrial immune profile in postmenopausal women receiving Menopausal Hormone Therapy: the role of lymphocyte subpopulations in the development of abnormal uterine bleeding

Yu. E. Dobrokhotova, S. E. Safarli, I. Yu. Ilyina, M. R. Narimanova, M. D. Kazieva

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

## SUMMARY

**Relevance.** Investigation of the endometrial immune profile in postmenopausal women receiving menopausal hormone therapy (MHT) is essential for understanding the mechanisms of abnormal uterine bleeding (AUB) and improving treatment safety. While the role of NK cells and T lymphocytes in reproductive regulation has been studied, endometrial lymphocyte subpopulations during MHT remain insufficiently explored.

**Objective.** To evaluate changes in lymphocyte subpopulations (CD3+, CD3+/CD16+/CD56+, CD3-/CD16+/CD56+) in the endometrium of postmenopausal women receiving MHT and their association with AUB development.

**Materials and Methods.** A randomized controlled trial included 106 postmenopausal women divided into three groups: control (n=34), MHT without AUB (n=35), and MHT with AUB (n=37). Endometrial pipelle biopsy was performed before and after 6 months of therapy. Flow cytometry was used for immunophenotyping.

**Results.** After 6 months of MHT, significant increases in CD3+ and CD3-/CD56+/CD16+ cells were observed compared to baseline. The most pronounced changes occurred in the AUB group. Intergroup differences were statistically significant for both absolute and relative lymphocyte counts.

**Conclusion.** Altered endometrial immune homeostasis may contribute to AUB development during MHT. These findings emphasize the relevance of immune profiling for individualized therapeutic strategies.

**KEYWORDS:** postmenopause, abnormal uterine bleeding, menopausal hormone therapy, endometrium, lymphocytes, uterine natural killer cells, NK cells, immune homeostasis.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare no conflict of interest.

**Sponsorship information.** The preparation of this article was not supported by any funding sources.

## Введение

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) признана наиболее эффективным методом коррекции климактерических симптомов и профилактики ассоциированных с дефицитом эстрогенов состояний, включая остеопороз, генитоуринарный синдром и вазомоторные нарушения [1]. Несмотря на общепринятую эффективность МГТ, ее применение у женщин в постменопаузе может сопровождаться эпизодами аномальных маточных кровотечений (АМК), что остается одним из ключевых факторов, ограничивающих приверженность терапии и вызывающих клиническую настроенность [2, 3]. По данным исследований, при проведении морфологического анализа эндометрия у женщин с АМК на фоне МГТ, в ряде случаев не выявляется структурной патологии, указывая на возможное участие дисфункциональных или иммунных механизмов в патогенезе кровотечений [4, 5]. В то же время сохраняется высокая частота назначения инвазивных диагностических процедур (биопсия, гистероскопия), нередко оказывающихся необоснованными. Это подчеркивает необходимость более глубокого понимания патофизиологических механизмов, лежащих в основе таких кровотечений, особенно на фоне непрерывного применения эстроген-гестагенных режимов МГТ.

Эндометрий – уникальная ткань, претерпевающая гормонально опосредованные циклические изменения, в которых задействованы не только стероидные рецепторы (ЭРа, ЭРβ, PR-A/B/C), но и клеточные медиаторы врожденного и адаптивного иммунитета [6, 7]. Современные данные свидетельствуют о важной роли локального иммунного ответа и ремоделирования сосудов в патогенезе АМК на фоне МГТ. Одним из ключевых компонентов иммунной микросреды эндометрия являются естественные киллеры матки (uNK-клетки) – CD3-/CD16+/CD56+ клетки, субпопуляция NK-клеток, экспрессирующая специфические рецепторы и способная

влиять на ангиогенез и сосудистую проницаемость [6–8]. Результаты ряда исследований показали, что при применении МГТ происходит увеличение плотности CD56+ клеток в эндометрии [8, 9]. В частности, по данным Hickey M. et al., воздействие прогестагенного компонента может приводить к повышению активности uNK-клеток, их инфильтрации в стромальный компонент эндометрия и дестабилизации сосудистой стенки, что ассоциировано с развитием эпизодов кровянистых выделений [8]. Наряду с uNK-клетками важное значение в формировании иммунного ответа имеют Т-лимфоциты, участвующие в регуляции локального воспаления и иммунологического надзора. Согласно данным Shen Z. et al., в постменопаузе наблюдается уменьшение количества CD8+ Т-лимфоцитов в эндометрии, сопровождающееся парадоксальным усилением их цитотоксической активности, что может отражать процесс иммунного ремоделирования и усиления местного воспалительного ответа [10]. Эти изменения представляют особый интерес в контексте менопаузальной гормональной терапии, поскольку смещение баланса между регуляторными и цитотоксическими компонентами клеточного иммунитета может способствовать нарушению гомеостаза и клиническим проявлениям в виде аномальных маточных кровотечений. Однако за пределами uNK-клеток остается не до конца изученной роль других субпопуляций лимфоцитов, включая Т-лимфоциты (CD3+) и Т-клетки с экспрессией NK-маркеров (CD3+/CD16+/CD56+), которые также могут участвовать в формировании локального воспалительного ответа, модулирующего структуру сосудов эндометрия. Для комплексного понимания иммунного профиля эндометрия требуется расширенное исследование, включающее количественную оценку Т-лимфоцитов (CD3+), Т-клеток с NK-фенотипом (CD3+/CD16+/CD56+) и классических uNK-клеток (CD3-/CD16+/CD56+).

## Материалы и методы

На базе ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова в период с ноября 2022 г. по май 2025 г. было проведено проспективное рандомизированное контролируемое исследование. Все участницы подписали информированное согласие на участие. Протокол исследования утвержден локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (протокол № 224 от 19.12.2022). В исследование были включены 106 женщин в постменопаузе, соответствующих стадиям +1a–+1c по критериям классификации STRAW+10. Критериями включения служили: пациентка постменопаузального периода и наличие показаний к менопаузальной гормональной терапии (вазомоторные симптомы, эмоциональные нарушения, бессонница, проявления урогенитальной атрофии, сексуальные расстройства, профилактика и лечение остеопороза, снижение качества жизни, связанное с климактерием, включая артралгии, миалгии, нарушения памяти). Критерии не включения предусматривали: пациентки в перименопаузальном периоде, противопоказания для назначения МГТ (наличие кровяных выделений из половых путей неясного генеза, рак молочной железы или эндометрия, острый гепатит, новообразования печени, тромботические осложнения, гиперчувствительность к компонентам МГТ, кожная порфирия), а также прием иммуномодулирующих, антибактериальных препаратов или МГТ в течение последних 3 мес. Критерии исключения: наличие патологии эндометрия, хронического воспалительного процесса по результатам гистологического исследования, низкая приверженность пациентки к терапии, отказ пациентки от участия в исследовании на любом этапе.

Всем участницам проводился тщательный сбор анамнеза, включая информацию о длительности постменопаузы, сопутствующих заболеваниях, приеме медикаментов и других потенциально влияющих факторах. Также выполнялось трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза с применением критериев оценки, рекомендованных Международной группой по оценке эндометрия (IETA). Из 106 женщин 72 пациентки составили основную группу и получали непрерывную комбинированную пероральную МГТ, включающую 1 мг эстрадиола в сочетании с 5 мг дидрогестерона (E<sub>2</sub>/DYD). Контрольную группу составили 34 пациентки, которым МГТ не назначалась.

Забор эндометриального аспирата с помощью пайпель-биопсии проводился до начала МГТ спустя 6 мес терапии (в отсутствие прорывного кровотечения) и в момент эпизода прорывного кровотечения. У участниц контрольной группы аспират был получен однократно. Аспирационный материал помещали в пробирки Vacuette® K2E (4 мл, с K2EDTA), предназначенные для последующего анализа методом проточной цитометрии. Осуществлялось иммунофенотипирование с количественным определением следующих субпопуляций клеток: CD3+ (Т-лимфоциты), CD3+/CD16+/CD56+ (Т-клетки, экспрессирующие НК-маркеры – НКТ-подобные клетки), CD3–/CD16+/CD56+ (естественные киллеры, НК-клетки).

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.8.7. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному

распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела – Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах использовался критерий Уилкоксона. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В исследование были включены 106 женщин в постменопаузе, которые были распределены на три группы в зависимости от проводимой терапии (МГТ) и наличия эпизодов аномальных маточных кровотечений (АМК). Контрольную группу составили пациентки, не получавшие менопаузальную гормональную терапию (МГТ) ( $n = 34$ ). Остальные участницы получали комбинированную пероральную МГТ (эстрадиол 1 мг и дидрогестерон 5 мг, E<sub>2</sub>/DYD); в зависимости от наличия или отсутствия АМК, возникших через 6 мес терапии, они были распределены на две группы: пациентки с АМК ( $n = 37$ ) и пациентки без АМК ( $n = 35$ ). В большинстве случаев АМК проявлялись в виде умеренных мажущих кровянистых выделений, не сопровождавшихся выраженным болевым синдромом или иными клинически значимыми симптомами. Для исключения адаптационных кровотечений, характерных для начального этапа МГТ, в исследование включались только пациентки, у которых кровяные выделения из половых путей сохранялись или впервые появились после 6 мес регулярного приема терапии.

Сравнительный анализ демографических и анамнестических характеристик (возраст, масса тела, индекс массы тела (ИМТ), возраст менархе, длительность постменопаузы) не выявил статистически значимых различий между группами. Медиана возраста в группе пациенток, получавших МГТ без АМК, составила 51 год [50; 53], в группе с АМК – 52 года [50; 54], в контрольной группе – 53 года [51; 54]. Продолжительность постменопаузального периода у всех участниц варьировала от 1 до 5 лет, статистически значимых различий по данному показателю также не отмечено. Подробные характеристики исследуемых групп приведены в *таблице 1*.

Относительное количество Т-лимфоцитов в контрольной группе составило 55,4% [52,90–62,10]. В группе МГТ без АМК наблюдалось увеличение показателей с 61,40% [54,50–63,15] до МГТ до 62,40% [54,20–64,60] через 6 мес

Таблица 1

Характеристики групп пациенток, получающих менопаузальную гормональную терапию (МГТ), и контрольной группы

Показатели	Группа			p-value
	Контрольная группа (n=34) Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	Прием МГТ без АМК (n=35) Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	Прием МГТ с АМК (n=37) Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	
Возраст, годы	52 [51; 54]	51,00 [50; 53]	52 [50; 54]	0,057
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,2 [24,0; 26,7]	26,5 [24,8; 31,8]	25,2 [23,4; 27,4]	0,085
Вес, кг	67,0 [63,0; 69,0]	69,0 [65,0; 81,6]	67,0 [62,0; 72,0]	0,055
Возраст менархе	12 [11; 14]	12 [12; 13]	12 [12; 13]	0,909
Постменопауза, годы	2,5 [2,0; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [2,0; 3,0]	0,377

Примечание. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . АМК – аномальное маточное кровотечение. ИМТ – индекс массы тела.

приема МГТ ( $p < 0,001$ ). В группе МГТ с АМК относительное количество Т-лимфоцитов значительно возросло с 59,80% [58,70–61,40] до МГТ до 78,4% [74,50–79,50] через 6 мес приема МГТ ( $p < 0,001$ ). Сравнение между контрольной группой и группой МГТ без АМК через 6 мес показало отсутствие значимых различий ( $p = 0,1583$ ). Однако при сравнении с контрольной группой у пациенток группы МГТ с АМК через 6 мес выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ). Также значимые различия отмечены между группами МГТ без АМК и МГТ с АМК ( $p < 0,001$ ) (табл. 2, рис. 1).

Относительное количество Т-клеток НК в контрольной группе составило 4,09% [3,44–7,10]. В группе МГТ без АМК относительное количество этих клеток не претерпело значимых изменений: 4,1% [3,24–7,10] до МГТ и 4,3% [2,50–5,20] через 6 мес ( $p = 0,069$ ). В то же время в группе МГТ с АМК наблюдался существенный рост с 6,10% [4,50–6,90] до МГТ до 21,20% [16,80–25,60] через 6 мес ( $p < 0,001$ ). Выявлены статистически значимые различия между контрольной группой и группой МГТ с АМК через 6 мес ( $p < 0,001$ ), а также между группами МГТ без АМК и МГТ с АМК ( $p < 0,001$ ). Различий между контрольной группой и группой МГТ без АМК через 6 мес не было ( $p = 0,1766$ ) (табл. 2, рис. 1).

Относительное количество НК-клеток в контрольной группе составило 7,0% [4,90–9,55]. В группе МГТ без АМК отмечено статистически значимое увеличение с 8,49% [6,87–9,27] до МГТ до 10,7% [9,50–12,65] через 6 мес ( $p < 0,001$ ). В группе МГТ с АМК также наблюдался значительный рост с 8,1% [7,10–9,40] до МГТ до 21,2% [18,40–24,10] через 6 мес ( $p < 0,001$ ). Выявлены статистически значимые различия между контрольной группой и группой МГТ без АМК через 6 мес ( $p < 0,001$ ) между контрольной группой и группой МГТ с АМК через 6 мес ( $p < 0,001$ ), а также между группами МГТ без АМК и МГТ с АМК ( $p < 0,001$ ) (табл. 2, рис. 1).

Абсолютное количество Т-лимфоцитов в контрольной группе составило  $3,3 \times 10^9/\text{л}$  [3,19–3,83]. В группе МГТ без АМК показатели существенно не изменились:  $3,41 \times 10^9/\text{л}$  [3,19–4,01] до МГТ и  $3,34 \times 10^9/\text{л}$  [3,10–3,86] через 6 мес ( $p = 0,119$ ). В группе МГТ с АМК наблюдался значительный рост абсолютного количества Т-лимфоцитов с  $3,67 \times 10^9/\text{л}$  [3,48–4,05] до МГТ до  $5,89 \times 10^9/\text{л}$  [5,69–6,31] через 6 мес ( $p < 0,001$ ). Значимых различий между контрольной группой и группой МГТ без АМК через 6 мес не обнаружено ( $p = 0,9952$ ). Однако группа МГТ с АМК через 6 мес статистически значимо отличалась от контрольной группы ( $p < 0,001$ ), а также от группы МГТ без АМК ( $p < 0,001$ ) (табл. 3, рис. 2).

Абсолютное количество Т-клеток НК в контрольной группе составило  $0,34 \times 10^9/\text{л}$  [0,27–0,76]. В группе МГТ без АМК наблюдался статистически

Таблица 2

Анализ динамики относительного количества субпопуляций лимфоцитов эндометрия в зависимости от приема МГТ и наличия аномального маточного кровотечения

Показатель	Группы				
	Контрольная группа (n=34)	Прием МГТ без АМК (n=35)		Прием МГТ с АМК (n=37)	
			До МГТ	Спустя 6 мес	До МГТ
CD3+ (Т-лимфоциты), % Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	55,4 [52,90–62,10]	61,40 [54,50–63,15]	62,40 [54,20–64,60]	59,80 [58,70–61,40]	78,4 [74,50–79,50]
p-value	= 0,1583 <sup>a</sup> <0,001 <sup>b</sup> <0,001 <sup>c</sup>	<0,001		<0,001	
CD3+/CD16+/CD56+ (Т-клетки НК), %	4,09 [3,44–7,10]	4,1 [3,24–7,10]	4,3 [2,50–5,20]	6,10 [4,50–6,90]	21,20 [16,80–25,60]
p-value	= 0,1766 <sup>a</sup> <0,001 <sup>b</sup> <0,001 <sup>c</sup>	= 0,069		<0,001	
CD3–/CD16+/CD56+ (НК-клетки), %	7,0 [4,90–9,55]	8,49 [6,87–9,27]	10,7 [9,50–12,65]	8,1 [7,10–9,40]	21,2 [18,40–24,10]
p-value	<0,001 <sup>a</sup> <0,001 <sup>b</sup> <0,001 <sup>c</sup>	<0,001		<0,001	

Примечание. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

<sup>a</sup> – сравнение показателя между контрольной группой и группой пациенток, принимающих МГТ, и без эпизодов АМК спустя 6 мес приема МГТ;

<sup>b</sup> – сравнение показателя между контрольной группой и группой пациенток, принимающих МГТ и с эпизодами АМК спустя 6 мес приема МГТ;

<sup>c</sup> – сравнение показателя между первой группой (пациентки, принимающие МГТ без АМК) и второй группой (пациентки, принимающие МГТ с АМК) пациенток.

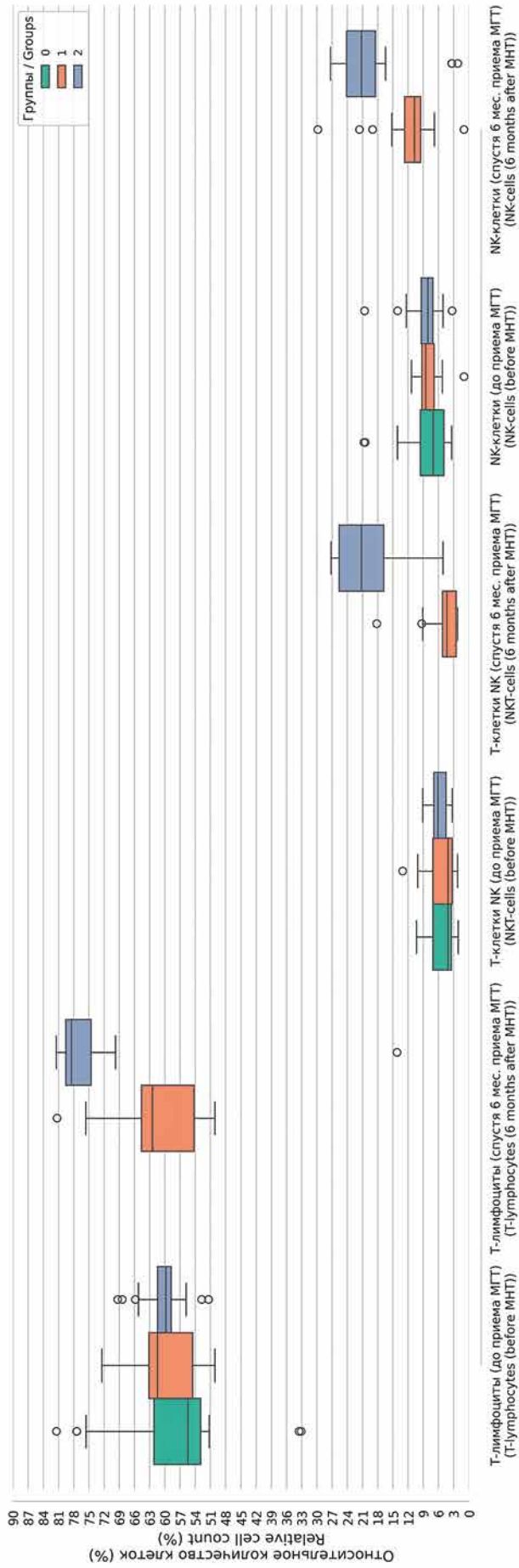


Рисунок 1. Динамика относительного содержания субпопуляций лимфоцитов эндометрия в зависимости от приема МГТ и наличия АМК  
Примечание. Группа 0 – контрольная группа женщин в постменопаузе, не принимающих МГТ; группа 1 – пациентки, принимающие МГТ и без эпизодов АМК спустя 6 мес приема МГТ; группа 2 – пациентки, принимающие МГТ и с эпизодами АМК спустя 6 мес приема МГТ.

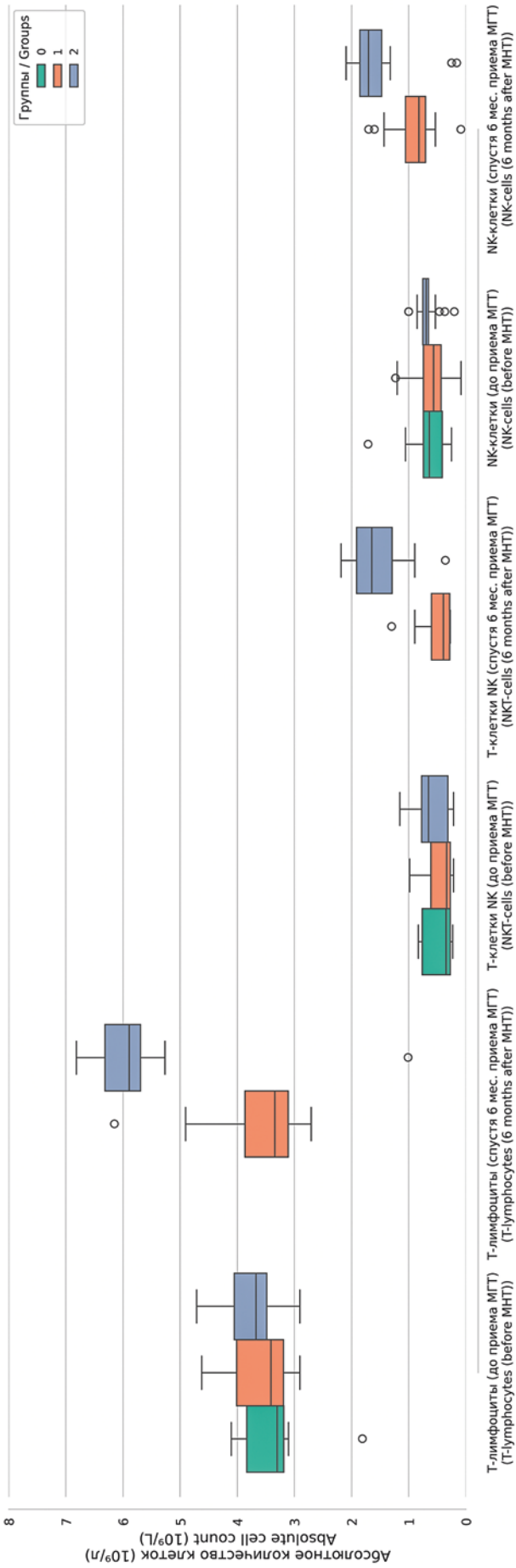


Рисунок 2. Динамика абсолютного количества клеток субпопуляций лимфоцитов эндометрия в зависимости от приема МГТ и наличия АМК  
Примечание. Группа 0 – контрольная группа женщин в постменопаузе, не принимающих МГТ; группа 1 – пациентки, принимающие МГТ, и без эпизодов АМК спустя 6 мес приема МГТ; группа 2 – пациентки, принимающие МГТ, и с эпизодами АМК спустя 6 мес приема МГТ.

Анализ динамики абсолютного количества субпопуляций лимфоцитов эндометрия в зависимости от приема МГТ и наличия аномального маточного кровотечения

Показатель	Группы				
	Контрольная группа (n=34)	Прием МГТ без АМК (n=35)		Прием МГТ с АМК (n=37)	
		Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	До МГТ, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	Спустя 6 мес, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	До МГТ, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]
CD3+ (Т-лимфоциты), 10 <sup>9</sup> /л	3,3 [3,19–3,83]	3,41 [3,19–4,01]	3,34 [3,10–3,86]	3,67 [3,48–4,05]	5,89 [5,69–6,31]
p-value	= 0,9952 <sup>a</sup> <0,001 <sup>b</sup> <0,001 <sup>c</sup>	= 0,119		<0,001	
CD3+/CD16+/CD56+(Т-клетки NK), 10 <sup>9</sup> /л	0,34 [0,27–0,76]	0,33 [0,27–0,61]	0,39 [0,28–0,60]	0,65 [0,31–0,77]	1,64 [1,29–1,91]
p-value	= 0,2001 <sup>a</sup> <0,001 <sup>b</sup> <0,001 <sup>c</sup>	= 0,027		<0,001	
CD3-/CD15+/CD56+(NK-клетки), 10 <sup>9</sup> /л	0,64 [0,41–0,74]	0,56 [0,43–0,74]	0,82 [0,70–1,05]	0,69 [0,65–0,75]	1,7 [1,47–1,85]
p-value	<0,001 <sup>a</sup> <0,001 <sup>b</sup> <0,001 <sup>c</sup>	<0,001		<0,001	

Примечание: Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

<sup>a</sup> – сравнение показателя между контрольной группой и группой пациенток, принимающих МГТ и без эпизодов АМК спустя 6 мес приема МГТ;

<sup>b</sup> – сравнение показателя между контрольной группой и группой пациенток, принимающих МГТ и с эпизодами АМК спустя 6 мес приема МГТ;

<sup>c</sup> – сравнение показателя между первой группой (пациентки, принимающие МГТ без АМК) и второй группой (пациентки, принимающие МГТ с АМК) пациенток.

значимый рост с  $0,33 \times 10^9/\text{л}$  [0,27–0,61] до МГТ до  $0,39 \times 10^9/\text{л}$  [0,28–0,60] через 6 мес ( $p=0,027$ ). В группе МГТ с АМК отмечено значительное увеличение с  $0,65 \times 10^9/\text{л}$  [0,31–0,77] до МГТ до  $1,64 \times 10^9/\text{л}$  [1,29–1,91] через 6 мес ( $p < 0,001$ ). Между контрольной группой и группой МГТ без АМК через 6 мес значимых различий не было ( $p=0,2001$ ). Однако группа МГТ с АМК через 6 мес статистически значимо отличалась от контрольной группы ( $p < 0,001$ ), а также от группы МГТ без АМК ( $p < 0,001$ ) (табл. 3, рис. 2).

Абсолютное количество NK-клеток в контрольной группе составило  $0,64 \times 10^9/\text{л}$  [0,41–0,74]. В группе МГТ без АМК наблюдался статистически значимый рост с  $0,56 \times 10^9/\text{л}$  [0,43–0,74] до МГТ до  $0,82 \times 10^9/\text{л}$  [0,70–1,05] через 6 мес ( $p < 0,001$ ). В группе МГТ с АМК также отмечено значительное увеличение с  $0,69 \times 10^9/\text{л}$  [0,65–0,75] до МГТ до  $1,7 \times 10^9/\text{л}$  [1,47–1,85] через 6 мес ( $p < 0,001$ ). Статистически значимые различия были выявлены между всеми сравниваемыми группами: между контрольной группой и группой МГТ без АМК через 6 мес ( $p < 0,001$ ), между контрольной группой и группой МГТ с АМК через 6 мес ( $p < 0,001$ ), а также между группами МГТ без АМК и МГТ с АМК ( $p < 0,001$ ) (табл. 3, рис. 2).

## Обсуждение

Результаты проведенного исследования позволяют более глубоко понять возможные механизмы формирования аномальных маточных кровотечений (АМК) у женщин в постменопаузе, получающих менопаузальную гормональную терапию (МГТ). Особое внимание было уделено оценке иммунного профиля эндометрия с акцентом на динамику субпопуляций лимфоцитов. Выявленное значительное увеличение относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов (CD3+), NK-клеток (CD3-/CD16+/CD56+) и Т-клеток NK (CD3+/CD16+/CD56+) у пациенток, принимавших МГТ и имеющих эпизоды АМК,

по сравнению как с контрольной группой, так и с пациентками, получающими МГТ и без эпизодов АМК, позволяет предполагать, что нарушения сосудистой стабильности эндометрия могут быть обусловлены активацией местного клеточного иммунного ответа. Эти данные согласуются с результатами предыдущих работ, указывающих на участие uNK-клеток в ангиогенезе и ремоделировании сосудов под действием прогестагенов [8, 9].

Особый интерес представляет выявленное резкое повышение содержания CD3-/CD16+/CD56+ NK-клеток в обеих группах, получавших МГТ, с наиболее выраженным увеличением у пациенток с эпизодами АМК, данный результат может отражать дозозависимый или индивидуально вариабельный ответ на терапию. Повышенная инфильтрация NK-клеток может способствовать деградации внеклеточного матрикса и усилению проницаемости сосудов, что, в свою очередь, инициирует или поддерживает эпизоды прорывных кровотечений [6, 7, 11].

Важно отметить, что в группе пациенток, получавших МГТ, но не имевших АМК, несмотря на увеличение отдельных иммунных клеток, указанные изменения были менее выраженными и не достигали уровней, выявленных у женщин с АМК. Это указывает на возможное существование компенсаторных механизмов иммунной регуляции или различий в чувствительности рецепторного аппарата эндометрия к компонентам МГТ.

Таким образом, полученные данные подтверждают гипотезу о вовлеченности иммунных факторов, в особенности субпопуляций лимфоцитов, в патогенез АМК у женщин в постменопаузе на фоне приема МГТ. Эти результаты подчеркивают необходимость дальнейших исследований, направленных на идентификацию прогностических иммунологических маркеров риска развития АМК и возможную индивидуализацию гормональной терапии с учетом иммунного статуса пациентки.

## Список литературы / References

1. Gu Y., Han F., Xue M., Wang M., Huang Y. The benefits and risks of menopause hormone therapy for the cardiovascular system in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Womens Health*. 2024; 24 (1): 60. DOI: 10.1186/s12905-023-02788-0. PMID: 38263123; PMCID: PMC 10804786.
2. Marjoribanks J., Farquhar C., Roberts H., Leithaby A., Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 1 (1): CD004143. DOI: 10.1002/14651858.CD004143.pub5. PMID: 28093732; PMCID: PMC 6465148.
3. Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю., Сафарли С.Э. Аномальные маточные кровотечения и кровотечения в постменопаузе на фоне приема менопаузальной гормональной терапии: современные данные. *РМЖ. Мать и дитя*. 2024; 7 (3): 241–247. DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-3-9
4. Dobrokhotova Yu.E., Ilyina I. Yu., Safari S. E. Abnormal uterine bleeding and postmenopausal bleeding in women taking menopausal hormone therapy: current data. *RMJ. Mother and Child*. 2024; 7 (3): 241–247. DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-3-9
5. Sriprasert I., Beydoun H., Barnabei V., Nassir R., LaCroix A.Z., Archer D.F. Incidence of endometrial spotting or bleeding during continuous-combined estrogen-progestin therapy in postmenopausal women with and without hypertension. *Menopause*. 2015; 22 (10): 1067–75. DOI: 10.1097/GME.0000000000000436. PMID: 25756697.
6. Carugno J. Clinical management of vaginal bleeding in postmenopausal women. *Climacteric*. 2020; 23 (4): 343–349. DOI: 10.1080/13697137.2020.1739642. Epub 2020 Apr 1. PMID: 32233689.
7. Critchley HO.D., Maybin J.A., Armstrong G.M., Williams AR.W. Physiology of the Endometrium and Regulation of Menstruation. *Physiol Rev*. 2020; 100 (3): 1149–1179. DOI: 10.1152/physrev.00031.2019. Epub 2020 Feb 7. PMID: 32031903.
8. Middelkoop M.A., Don E.E., Hehenkamp W.J.K., Polman N.J., Griffioen A.W., Huirne JA.F. Angiogenesis in abnormal uterine bleeding: a narrative review. *Hum Reprod Update*. 2023; 29 (4): 457–485. DOI: 10.1093/humupd/dmad004. PMID: 36857162; PMCID: PMC 10320491.
9. Hickey M., Crewe J., Goodridge J.P., Witt.C.S., Fraser I.S., Doherty D., Christiansen FT, Salamonsen LA. Menopausal hormone therapy and irregular endometrial bleeding: a potential role for uterine natural killer cells? *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90 (10): 5528–35. DOI: 10.1210/jc.2005-0688. Epub 2005 Jul 26. PMID: 16046584.
10. Wilkens J, Male V, Ghazal P, Forster T, Gibson DA, Williams AR, Brito-Mutunayagam SL, Craigon M, Lourenco P, Cameron IT, Chwalisz K, Moffett A, Critchley HO. Uterine NK cells regulate endometrial bleeding in women and are suppressed by the progesterone receptor modulator asoprisnil. *J Immunol*. 2013 Sep 1; 191 (5): 2226–35. DOI: 10.4049/jimmunol.1300958. Epub 2013 Aug 2. PMID: 23913972; PMCID: PMC 3843142.
11. Shen Z, Patel MV, Rodriguez-Garcia M, Wira CR. Aging beyond menopause selectively decreases CD8+ T cell numbers but enhances cytotoxic activity in the human endometrium. *Immun Ageing*. 2022 Nov 12; 19 (1): 55. DOI: 10.1186/s12979-022-00312-w. PMID: 36371240; PMCID: PMC 9652910.
12. Hickey M., Ameratunga D., Marino J.L. Unscheduled bleeding in continuous combined hormone therapy users. *Maturitas*. 2011; 70 (4): 400–3. DOI: 10.1016/j.maturitas.2011.09.010. Epub 2011 Oct 24. PMID: 22030385.

Статья поступила / Received 22.07.2025

Получена после рецензирования / Revised 24.07.2025

Принята в печать / Accepted 24.07.2025

## Сведения об авторах

**Доброхотова Юлия Эдуардовна**, д.м.н., проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии института хирургии. ORCID: 0000-0002-7830-2290

**Сафарли Сабина Эльмар кызы**, врач акушер-гинеколог, аспирант кафедры акушерства и гинекологии института хирургии. ORCID: 0000-0002-7830-2290

**Ильина Ирина Юрьевна**, д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии института хирургии. ORCID: 0000-0001-8155-8775

**Нариманова Метанат Рафиг кызы**, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии института хирургии. ORCID: 0000-0003-0677-2952

**Казиева Милана Давудовна**, ассистент кафедры акушерства и гинекологии института хирургии. ORCID: 0009-0004-2567-6215

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

**Автор для переписки:** Сафарли Сабина Эльмар кызы. E-mail: sabina.safari000@gmail.com

**Для цитирования:** Доброхотова Ю. Э., Сафарли С. Э., Ильина И. Ю., Нариманова М. Р., Казиева М. Д. Иммунный профиль эндометрия у женщин в постменопаузе на фоне приема МГТ: роль субпопуляций лимфоцитов в развитии аномальных маточных кровотечений. *Медицинский алфавит*. 2025; (17): 56–62. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-17-56-62>

## About authors

**Dobrokhotova Yulia E.**, DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Obstetrics and Gynecology of the Institute of Surgery. ORCID: 0000-0002-7830-2290

**Safari Sabina E.**, obstetrician and gynecologist, postgraduate student at Dept of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty. ORCID: 0000-0002-7830-2290

**Ilyina Irina Yu.**, DM Sci (habil.), professor at Dept of Obstetrics and Gynecology of the Institute of Surgery. ORCID: 0000-0001-8155-8775

**Narimanova Metanat R.**, PhD Med, associate professor at Dept of Obstetrics and Gynecology of the Institute of Surgery. ORCID: 0000-0003-0677-2952

**Kazieva Milana D.**, assistant at Dept of Obstetrics and Gynecology of the Institute of Surgery. ORCID: 0009-0004-2567-6215

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

**Corresponding author:** Safari Sabina E. E-mail: sabina.safari000@gmail.com

**For citation:** Dobrokhotova Yu. E., Safari S.E., Ilyina I. Yu., Narimanova M.R., Kazieva M.D. Endometrial immune profile in postmenopausal women receiving Menopausal Hormone Therapy: the role of lymphocyte subpopulations in the development of abnormal uterine bleeding. *Medical alphabet*. 2025; (17): 56–62. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-17-56-62>

