

# Цитокиновый профиль эндометрия при аномальных маточных кровотечениях у женщин на менопаузальной гормональной терапии: данные по интерлейкинам-2, -6 и -15

Ю. Э. Доброхотова<sup>1</sup>

С. Э. Сафарли<sup>2</sup>✉

М. Р. Нариманова<sup>3</sup>

И. Ю. Ильина<sup>4</sup>

М. Д. Казиева<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7830-2290>, [pr.dobrohotova@mail.ru](mailto:pr.dobrohotova@mail.ru)

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0001-7966-7486>, [sabina.safarli000@gmail.com](mailto:sabina.safarli000@gmail.com)

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0677-2952>, [safarovametaniat@ya.ru](mailto:safarovametaniat@ya.ru)

<sup>4</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8155-8775>, [iliyina@mail.ru](mailto:iliyina@mail.ru)

<sup>5</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0004-2567-6215>, [mila1705@bk.ru](mailto:mila1705@bk.ru)

## Резюме

**Введение.** Аномальные маточные кровотечения являются одной из наиболее частых причин прекращения менопаузальной гормональной терапии. Однако в значительной части случаев аномальные маточные кровотечения развиваются без органических причин, что предполагает участие функциональных и иммунных механизмов, включая изменения цитокинового профиля эндометрия. Особый интерес представляют интерлейкины-2, -6, -15, играющие ключевую роль в регуляции врожденного иммунного ответа слизистой оболочки матки.

**Цель работы.** Оценить уровни интерлейкинов-2, -6 и -15 в эндометриальной среде у женщин в постменопаузе, получающих менопаузальную гормональную терапию, и установить возможную связь между концентрациями этих цитокинов и развитием аномальных маточных кровотечений.

**Материалы и методы.** Проведено рандомизированное контролируемое исследование при участии 106 женщин в постменопаузе. Основная группа (n = 72) получала непрерывную комбинированную менопаузальную гормональную терапию (1 мг эстрадиола + 5 мг дидрогестерона), контрольная группа (n = 34) менопаузальной гормональной терапии не получала. Уровни интерлейкинов-2, -6 и -15 в аспирате из полости матки определялись методом иммуноферментного анализа до и после 6 месяцев терапии, а также во время эпизодов аномальных маточных кровотечений.

**Результаты.** Уровни интерлейкинов-2 и -6 не претерпели статистически значимых изменений ни после 6 месяцев менопаузальной гормональной терапии, ни в зависимости от наличия аномальных маточных кровотечений. Уровень интерлейкина-15 достоверно увеличивался после 6 месяцев терапии (p < 0,001) как у женщин без аномальных маточных кровотечений, так и у пациенток с их наличием. Концентрация интерлейкина-15 была статистически выше у пациенток с аномальными маточными кровотечениями по сравнению с женщинами без таковых (p = 0,0254).

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о том, что интерлейкин-15 является чувствительным маркером иммунного ответа эндометрия на экзогенную гормональную стимуляцию и может быть вовлечен в патогенез аномальных маточных кровотечений на фоне менопаузальной гормональной терапии. Интерлейкины-2 и -6, напротив, не продемонстрировали диагностически значимых изменений, что указывает на их ограниченное участие в локальном воспалительном ответе.

Результаты свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований с расширением панели иммунных маркеров и функциональной оценкой клеточных компонентов эндометрия.

**Ключевые слова:** аномальное маточное кровотечение, менопаузальная гормональная терапия, маточные естественные киллеры, цитокин, интерлейкин-2, интерлейкин-6, интерлейкин-15, постменопауза

**Для цитирования:** Доброхотова Ю. Э., Сафарли С. Э., Нариманова М. Р., Ильина И. Ю., Казиева М. Д. Цитокиновый профиль эндометрия при аномальных маточных кровотечениях у женщин на менопаузальной гормональной терапии: данные по интерлейкинам-2, -6 и -15. Лечащий Врач. 2025; 7-8 (28): 64-71. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.8.010>

**Конфликт интересов.** Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## Endometrial cytokine profile in abnormal uterine bleeding among women on menopausal hormone therapy: data on interleukin-2, -6, and -15

Yulia E. Dobrokhotova<sup>1</sup>

Sabina E. Safarli<sup>2</sup> ✉

Metanat R. Narimanova<sup>3</sup>

Irina Yu. Ilina<sup>4</sup>

Milana D. Kazieva<sup>5</sup>

<sup>1</sup> N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7830-2290>, [pr.dobrokhotova@mail.ru](mailto:pr.dobrokhotova@mail.ru)

<sup>2</sup> N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0001-7966-7486>, [sabina.safarli000@gmail.com](mailto:sabina.safarli000@gmail.com)

<sup>3</sup> N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0677-2952>, [safarovametanat@ya.ru](mailto:safarovametanat@ya.ru)

<sup>4</sup> N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8155-8775>, [iliyina@mail.ru](mailto:iliyina@mail.ru)

<sup>5</sup> N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0004-2567-6215>, [mila1705@bk.ru](mailto:mila1705@bk.ru)

### Abstract

**Background.** Abnormal uterine bleeding is one of the most common reasons for discontinuation of menopausal hormone therapy. However, in a significant number of cases, abnormal uterine bleeding occurs without identifiable organic causes, suggesting the involvement of functional and immunological mechanisms, including alterations in the cytokine profile of the endometrium. Particular attention is given to interleukins IL-2, IL-6, and IL-15, which play a pivotal role in regulating the innate immune response of the endometrial mucosa.

**Objective.** To assess the levels of interleukins IL-2, IL-6, and IL-15 in the endometrial environment of postmenopausal women receiving menopausal hormone therapy, and to evaluate their potential association with the development of abnormal uterine bleeding.

**Materials and methods.** A randomized controlled study was conducted involving 106 postmenopausal women. The main group (n = 72) received continuous combined menopausal hormone therapy (estradiol 1 mg + dydrogesterone 5 mg), while the control group (n = 34) did not receive hormone therapy. Levels of IL-2, IL-6, and IL-15 in uterine aspirates were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) prior to treatment, after 6 months of menopausal hormone therapy, and during episodes of abnormal uterine bleeding.

**Results.** Levels of IL-2 and IL-6 did not show statistically significant changes either after 6 months of menopausal hormone therapy or in relation to the presence of AUB. In contrast, IL-15 levels increased significantly after 6 months of therapy ( $p < 0.001$ ) in both women with and without abnormal uterine bleeding. Moreover, IL-15 concentrations were significantly higher in women with abnormal uterine bleeding compared to those without ( $p = 0.0254$ ).

**Conclusion.** The findings indicate that IL-15 is a sensitive marker of the endometrial immune response to exogenous hormonal stimulation and may be involved in the pathogenesis of abnormal uterine bleeding during menopausal hormone therapy. Conversely, IL-2 and IL-6 did not demonstrate diagnostically relevant changes, suggesting their limited role in the local inflammatory response. These results highlight the need for further studies involving an expanded panel of immune markers and functional assessment of endometrial immune cell populations.

**Keywords:** abnormal uterine bleeding, menopausal hormone therapy, uterine natural killer cells, cytokine, interleukin-2, interleukin-6, interleukin-2, -6, -15, menopause

**For citation:** Dobrokhotova Yu. E., Safarli S. E., Narimanova M. R., Ilina I. Yu., Kazieva M. D. Endometrial cytokine profile in abnormal uterine bleeding among women on menopausal hormone therapy: data on interleukin-2, -6, and -15. Lechaschi Vrach. 2025; 7-8 (28): 64-71. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.8.010>

**Conflict of interests.** Not declared.

**М**енопауза представляет собой физиологическое состояние, обусловленное прекращением секреции эстрогена и прогестерона, и рассматривается как одно из ключевых гормональных событий в жизни женщины. Этот период сопровождается каскадом системных и локальных изменений, включая вазомоторные симптомы, урогенитальную атрофию, остеопению и ухудшение качества жизни женщины. С целью купирования климактерических симптомов и профилактики ассоциированных нарушений менопаузальная гормональная терапия (МГТ) широко применяется у женщин в пери- и постменопаузальном периоде. Эффективность МГТ в отношении вазомоторных проявлений и генитальной атрофии доказана в многочисленных клинических исследованиях, однако ее применение у женщин в постменопаузе нередко осложняется развитием аномальных маточных кровотечений (АМК), особенно на фоне комбинированных режимов. Эти эпизоды кровотечений являются одной из основных причин прекращения терапии и требуют дополнительного обследования для исключения гиперплазии эндометрия и других структурных нарушений [1-3]. Тем не менее в значительной части случаев органическая патология не выявляется, что указывает на необходимость изучения роли функциональных и иммунологических факторов в патогенезе АМК [4].

Современные представления о физиологии эндометрия свидетельствуют о его высокой иммунной активности, особенно в условиях гормональной регуляции. Одним из ключевых элементов врожденного иммунного ответа эндометрия являются маточные натуральные киллеры (uNK-клетки), играющие важную роль в ангиогенезе, ремоделировании сосудов и регуляции толерантности слизистой оболочки [5]. Дифференцировка и функциональная активность маточных NK-клеток регулируются интерлейкином-15 (ИЛ-15) — ключевым цитокином, экспрессируемым стромальными клетками эндометрия под действием прогестерона. ИЛ-15 обеспечивает поддержание популяции uNK-клеток за счет индукции их пролиферации и активации, а также играет роль в иммунной адаптации эндометрия в ответ на гормональную

стимуляцию [6]. В репродуктивном возрасте экспрессия ИЛ-15 и его концентрация в тканях эндометрия достоверно увеличиваются в лютеиновой фазе менструального цикла, достигая максимума в периимплантационный период. Напротив, в постменопаузе уровень ИЛ-15 снижается вследствие угасания гормональной функции яичников и отсутствия прогестероновой стимуляции [7]. Однако влияние экзогенной гормональной терапии в рамках МГТ на тканевую концентрацию ИЛ-15 и его возможную ассоциацию с АМК остается недостаточно изученным и требует дальнейшего исследования.

Кроме ИЛ-15, к числу потенциальных медиаторов АМК у женщин на МГТ относят интерлейкин-6 (ИЛ-6) и интерлейкин-2 (ИЛ-2). ИЛ-6 представляет собой провоспалительный цитокин, участвующий в активации эндотелиальных клеток, индукции ангиогенеза и нарушении сосудистой проницаемости, что может способствовать развитию нестабильного сосудистого русла в эндометрии [8]. Ряд исследований показал, что уровень ИЛ-6 в сыворотке может снижаться при использовании МГТ, особенно при применении трансдермальных форм эстрогенов, что свидетельствует о системной противовоспалительной роли гормональной терапии [9]. Однако некоторые авторы не находят четкой ассоциации между МГТ и изменениями ИЛ-6 [10]. ИЛ-2 является цитокином Т-клеточной регуляции и иммунной активации. Его уровни, согласно исследованиям, могут снижаться под действием МГТ, что может отражать общую тенденцию к снижению воспалительной активности на фоне терапии [11]. Однако исследование S. Akyol и соавт. показало, что уровень ИЛ-2 у женщин в постменопаузе достоверно снижается по сравнению с женщинами в ранней менопаузе, несмотря на повышение относительного количества CD4 и CD8 Т-клеток, что может свидетельствовать об ослаблении иммунорегуляторной функции Т-хелперов и активности Т-клеточного звена иммунитета в условиях гормонального дефицита [12].

Тем не менее, несмотря на наличие отдельных исследований, посвященных системному воздействию МГТ на цитокиновый профиль, локальные уровни ИЛ-15, ИЛ-6 и ИЛ-2 в эндометриаль-

ной среде у женщин в постменопаузе остаются практически неизученными. С учетом ключевой роли этих цитокинов в формировании иммунной микросреды эндометрия представляется актуальным исследование их локальной концентрации и возможных ассоциаций с АМК на фоне МГТ. Это позволит определить, не участвуют ли данные медиаторы в развитии сосудистой или иммунологической дисфункции эндометрия. Отсутствие количественных данных о концентрации ИЛ-15, ИЛ-6 и ИЛ-2 в условиях экзогенной гормональной стимуляции ограничивает понимание патогенеза АМК и препятствует созданию персонализированных подходов к диагностике, терапии и прогнозированию этих состояний.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами было проведено экспериментальное рандомизированное контролируемое исследование на базе ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова в период с ноября 2022 года по май 2025 года. Все пациентки подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России (протокол № 224 от 19 декабря 2022 года) и соответствовал этическим стандартам, изложенным в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (редакция 2013 года), а также требованиям надлежащей клинической практики (GCP).

В исследование включены 106 женщин в постменопаузальном периоде, соответствующих стадиям от +1a до +1c по классификации репродуктивного старения STRAW+10. *Критерии включения* в исследование: женщины в постменопаузе, наличие показаний для назначения МГТ (климактерические симптомы, включая артралгии, мышечные боли, снижение памяти; симптомы генитоуринарного синдрома; профилактика и лечение остеопороза). *Критерии не включения*: женщины в период менопаузального перехода, противопоказания к МГТ (злокачественные новообразования молочной железы и эндометрия; острый тромбоз глубоких вен; острая тромбоэмболия; кровотечение из половых путей неясного генеза; острый гепатит, опухоли

печени; аллергия к ингредиентам МГТ; кожная порфирия), прием гормональных, антибактериальных и иммуномодулирующих препаратов либо МГТ в течение трех месяцев до начала исследования. Критерии исключения: признаки хронического воспалительного процесса по результатам гистологического исследования, патологические изменения эндометрия, низкая приверженность пациентки к терапии, ее отказ от участия на любом этапе исследования.

Пациенткам проводилось подробное клиничко-анамнестическое обследование, включающее данные о длительности постменопаузы, сопутствующих заболеваниях, ранее перенесенных вмешательствах и лекарственной терапии. Всем участницам выполнялось трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза с применением стандартов Международной группы по анализу опухолей эндометрия (International Endometrial Tumor Analysis group — IETA). Основная группа включала 72 пациентки, получавших непрерывную комбинированную пероральную МГТ, включавшую 1 мг эстрадиола в сочетании с 5 мг дидрогестерона ( $E_2/DYD$ ). В контрольную группу вошли 34 женщины, не получающие гормональную терапию.

Пайпель-биопсия эндометрия производилась в трех временных точках: до назначения МГТ, спустя 6 месяцев ее применения при отсутствии прорывного кровотечения и во время эпизода прорывного кровотечения. В контрольной группе пайпель-биопсия выполнялась однократно.

Образцы биологического материала собирали в пробирки Vacuette® CAT Serum Sep Clot Activator объемом 5 мл (Greiner Bio-One, Австрия), содержащие гель-сепаратор и активатор свертывания. Центрифугирование проводили в один этап на лабораторной центрифуге Armed CH80-2S (Ningbo Hinotek Technology, Китай) с использованием углового ротора при скорости 3000 оборотов в мин (соответствует максимальной центробежной силе 2000 g) в течение 5 минут при комнатной температуре. После завершения центрифугирования пробирки замораживали в исходном виде при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  и в дальнейшем транспортировали в лабораторию для анализа без

предварительного отделения сыворотки. Количественное определение концентраций ИЛ-15, ИЛ-6 и ИЛ-2 в аспиратах из полости матки проводилось в соответствии с инструкциями производителей тест-наборов. ИЛ-6 и ИЛ-15 определялись методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием набора реагентов «Вектор-Бест» (Россия) на анализаторе DYNEX Technologies (Lazurite, США). Концентрация ИЛ-6 измерялась методом хемилюминесцентного иммуноанализа с применением автоматического анализатора MAGLUMI 4000 (Snibe, Китай).

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.8.7. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилка. 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). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого в каждой из групп соответствовало нормальному, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий). При сравнении нормально распределенных количественных показателей, рассчитанных для двух связанных выборок, использовался парный  $t$ -критерий Стьюдента.

При отсутствии нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы ( $Me$ ) и нижнего и верхнего квартилей ( $Q_1$ – $Q_3$ ). 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 постменопаузальном периоде, распределенных на три группы в зависимости от получаемой терапии и наличия АМК. Контрольную группу составили пациентки, не получавшие МГТ ( $n = 34$ ). Остальные участницы получали комбинированную пероральную МГТ (1 мг/5 мг  $E_2/DYD$ ). В зависимости от наличия или отсутствия АМК, возникших на фоне терапии через 6 месяцев, они были разделены на две группы: с АМК ( $n = 37$ ) и без АМК ( $n = 35$ ). АМК в большинстве случаев проявлялись в форме скудных мажущих выделений, не сопровождавшихся выраженным болевым синдромом или другими клинически значимыми симптомами. Для исключения физиологических кровомазаний, характерных для периода адаптации к гормональной терапии, в исследование включались только пациентки, у которых АМК либо сохранялось, либо впервые возникло спустя 6 месяцев регулярного приема МГТ. Сравнительный анализ демографических и клиничко-анамнестических параметров (возраст, вес, индекс массы тела — ИМТ, возраст менархе, длительность постменопаузы) показал отсутствие статистически значимых различий между группами. Медиана возраста в первой группе (принимающие МГТ без АМК) составила 51 год [50; 53], во второй (принимающие МГТ с АМК) — 52 года [50; 54], в контрольной — 53 года [51; 54]. Длительность постменопаузального периода у всех участниц варьировала от одного года до пяти лет, статистически значимых различий между группами не выявлено. Все характеристики групп пациенток представлены в табл. 1.

Оценка уровней цитокинов в аспирате из полости матки проводилась до начала МГТ и спустя 6 месяцев ее приема. При анализе уровней ИЛ-2 не было выявлено статистически значимых различий между группами как до, так и после 6 месяцев МГТ. Медиана ( $Me$ ) ИЛ-2 в первой группе (пациентки на МГТ без АМК) до начала МГТ составила 17,3 пг/мл [16,15–18,60], а через 6 месяцев — 17,1 пг/мл [16,30–18,60] ( $p = 0,844$ ). Во второй группе (пациент-



Таблица 1. **Характеристики пациенток, получающих менопаузальную гормональную терапию, и контрольной группы [таблица составлена авторами] / Characteristics of patient groups receiving menopausal hormone therapy and the control group [table compiled by the authors]**

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

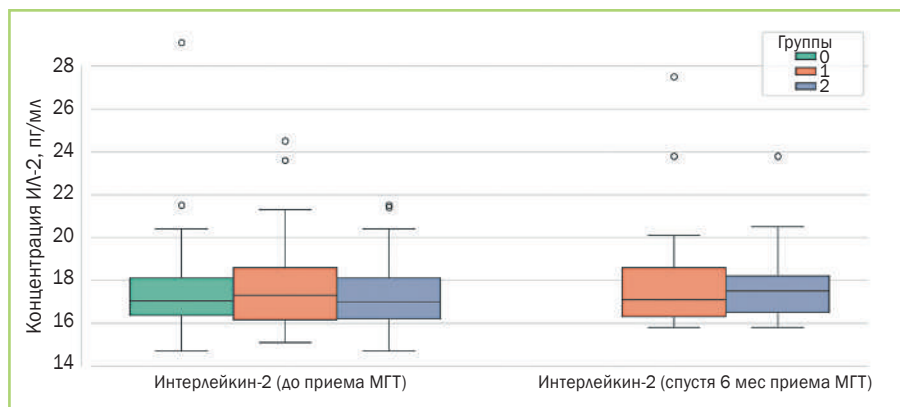


Рис. 1. **Динамика ИЛ-2 в зависимости от приема МГТ и наличия АМК. Группа 0 — контрольная группа женщин в постменопаузе, не принимающих МГТ; группа 1 — пациентки на МГТ без эпизодов АМК спустя 6 месяцев МГТ; группа 2 — пациентки на МГТ с эпизодами АМК спустя 6 месяцев МГТ [предоставлено авторами] / Dynamics of IL-2 depending on MHT intake and the presence of AUB. Group 0 — control group of postmenopausal women not receiving MHT; Group 1 — patients receiving MHT without episodes of AUB after 6 months of MHT; Group 2 — patients receiving MHT with episodes of AUB after 6 months of MHT [provided by the authors]**

ки на МГТ с АМК) уровни ИЛ-2 составляли 17,0 пг/мл [16,20-18,10] до МГТ и 17,5 пг/мл [16,50-18,20] через 6 месяцев ( $p = 0,214$ ). В контрольной группе медиана ИЛ-2 была 17,05 пг/мл [16,35-18,10] (рис. 1).

Уровни ИЛ-6 также не продемонстрировали статистически значимых изменений. Медиана ИЛ-6 во второй группе (принимающих МГТ с АМК) составила 3,1 пг/мл [2,50-3,90] до МГТ и 3,1 пг/мл [2,34-3,62] через 6 месяцев ( $p = 0,094$ ). В первой группе (принимающих МГТ без АМК) значения ИЛ-6 были 3,6 пг/мл [2,84-4,40] до приема МГТ и 3,47 пг/мл

[2,95-4,21] через 6 месяцев ( $p = 0,112$ ). В контрольной группе медиана ИЛ-6 была 3,4 пг/мл [2,82-3,89] (рис. 2).

Наиболее существенные изменения были обнаружены в уровнях ИЛ-15. Средние значения ИЛ-15 со стандартным отклонением ( $M \pm SD$ ) во второй группе (принимающих МГТ с АМК) до приема МГТ составляли  $1,72 \pm 0,53$  нг/мл [1,54-1,89], значительно увеличившись до  $2,54 \pm 0,37$  нг/мл [2,42-2,66] через 6 месяцев приема МГТ ( $p < 0,001$ ). Точно так же в первой группе (принимающих МГТ с АМК) уровни ИЛ-15 до приема МГТ были  $1,74 \pm 0,47$  нг/мл

[1,57-1,90], возрастая до  $2,32 \pm 0,43$  нг/мл [2,17-2,47] через 6 месяцев ( $p < 0,001$ ). В контрольной группе средний уровень ИЛ-15 составил  $1,89 \pm 0,45$  нг/мл [1,73-2,05] (рис. 3). Таким образом, прием МГТ приводил к статистически значимому увеличению уровня ИЛ-15 в обеих группах, получавших терапию, независимо от наличия АМК. Данные динамики концентрации цитокинов в аспирате из полости матки представлены в табл. 2.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали, что уровни ИЛ-2 и ИЛ-6 в аспиратах из полости матки у женщин на МГТ не претерпели статистически значимых изменений спустя 6 месяцев приема МГТ и не различались в зависимости от наличия АМК. В то же время концентрация ИЛ-15 статистически значимо увеличивалась у всех пациенток на МГТ, что подтверждает высокую чувствительность данного цитокина к гормональной стимуляции.

Отсутствие статистически значимых изменений уровня ИЛ-2 в настоящем исследовании контрастирует с результатами, полученными S. Akyol с соавт., где у женщин в постменопаузе было показано статистически значимое снижение продукции ИЛ-2 по сравнению с женщинами репродуктивного возраста [12]. Эти различия могут быть обусловлены тем, что в нашем исследовании оценивались локальные уровни ИЛ-2 в аспирате из полости матки, а не системная циркуляция, а также включением женщин на гормональной терапии. Полученные нами данные могут отражать сохраненную способность эндометрия к поддержанию базального уровня ИЛ-2 на фоне экзогенного гормонального воздействия.

Похожие результаты получены в отношении ИЛ-6. Незначительное снижение его концентрации через 6 месяцев терапии не достигло статистической значимости. M. Ahtiainen с соавт. продемонстрировали, что системные уровни ИЛ-6 могут снижаться под влиянием МГТ, особенно при применении трансдермальных форм эстрогенов, что связывают с их меньшим влиянием на печеночный метаболизм и белки острой фазы [8]. Однако и в других исследованиях отсутствует однозначная связь между МГТ и уровнем ИЛ-6, что подтверждает индивидуальную вариабельность

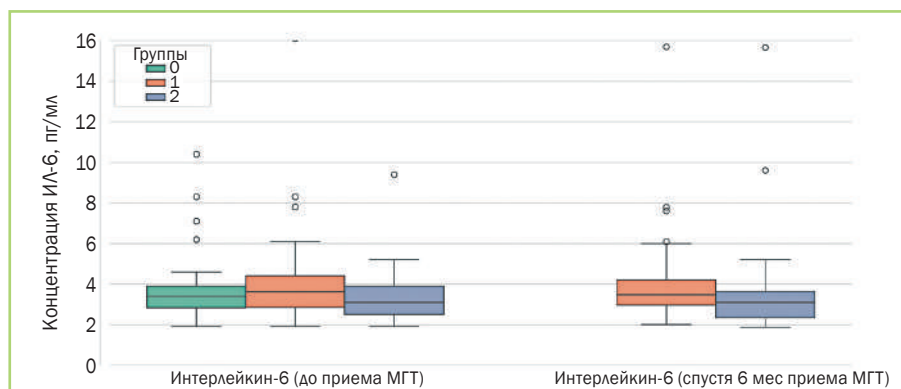


Рис. 2. Динамика ИЛ-6 в зависимости от приема МГТ и наличия АМК. Группа 0 — контрольная группа женщин в постменопаузе без МГТ; группа 1 — пациентки на МГТ без эпизодов АМК спустя 6 месяцев приема МГТ; группа 2 — пациентки на МГТ с эпизодами АМК спустя 6 месяцев приема МГТ [предоставлено авторами] / Dynamics of IL-6 depending on MHT intake and the presence of AUB. Group 0 — control group of postmenopausal women not receiving MHT; Group 1 — patients receiving MHT without episodes of AUB after 6 months of MHT; Group 2 — patients receiving MHT with episodes of AUB after 6 months of MHT [provided by the authors]

иммунного ответа [10]. В нашем исследовании локальная стабильность ИЛ-6 может отражать отсутствие его ведущей роли в патогенезе АМК на фоне МГТ.

Наиболее выраженные изменения были отмечены при анализе уровня ИЛ-15. Его концентрация статистически значимо увеличилась спустя 6 месяцев приема МГТ как у первой группы (МГТ без АМК) ( $p < 0,001$ ), так и второй (МГТ с АМК) ( $p < 0,001$ ),

по сравнению с контрольной группой. Более того, при межгрупповом сравнении этих двух подгрупп было выявлено статистически значимое более высокое значение ИЛ-15 у пациенток с АМК по сравнению с женщинами без эпизодов кровотечений ( $p = 0,0254$ ). Этот результат позволяет предположить потенциальную связь ИЛ-15 с развитием сосудистой нестабильности в эндометрии при гормональной стимуляции.

Известно, что ИЛ-15 синтезируется стромальными клетками эндометрия под влиянием прогестерона и способствует активации и пролиферации маточных uNK-клеток, которые играют важную роль в ремоделировании сосудов и иммунной регуляции [5–7]. В постменопаузе экспрессия ИЛ-15 значительно снижается, однако на фоне МГТ происходит ее реактивация. Полученные нами данные позволяют рассматривать ИЛ-15 как чувствительный маркер иммунного ответа эндометрия на гормональную терапию.

Несмотря на статистически значимое различие уровня ИЛ-15 между группами женщин, получающих МГТ, с АМК и без них, установление причинно-следственной связи требует осторожности. Возможно, более высокие уровни ИЛ-15 у женщин с АМК отражают повышенную гормональную чувствительность эндометрия, нарушение регуляции uNK-клеток или участие других провоспалительных медиаторов, не оцененных в рамках данного исследования (например, ИЛ-18 или интерферона гамма) [13]. М. Нискеу и соавт. указывали на морфологические и сосудистые изменения эндометрия при применении МГТ, в том числе нестабильность микрососудистой сети как один из возможных механизмов АМК [5].

Таблица 2. Анализ динамики цитокинов в зависимости от приема МГТ и наличия аномального маточного кровотечения [таблица составлена авторами] / Analysis of cytokine dynamics depending on MHT use and the presence of abnormal uterine bleeding [table compiled by the authors]

Показатель	Группы				
	Контрольная группа	МГТ без АМК (n = 35)		МГТ с АМК (n = 37)	
		До МГТ	Спустя 6 месяцев	До МГТ	Спустя 6 месяцев
ИЛ-2, пг/мл Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	17,05 [16,35-18,10]	17,3 [16,15-18,60]	17,1 [16,20-8,60]	17,0 [16,20-8,10]	17,5 [16,50-8,20]
p	= 0,568 <sup>a</sup> = 0,4197 <sup>b</sup> = 0,8655 <sup>c</sup>	0,844		0,214	
ИЛ-6, пг/мл Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	3,4 [2,82-3,89]	3,6 [2,84-4,40]	3,47 [2,95-4,21]	3,1 [2,50-3,90]	3,1 [2,34-3,62]
p	= 0,4711 <sup>a</sup> = 0,1462 <sup>b</sup> = 0,0369 <sup>c</sup>	0,112		0,094	
ИЛ-15, нг/мл M ± SD [95% ДИ]	1,89 ± 0,45 [1,73-2,05]	1,74 ± 0,47 [1,57-1,90]	2,32 ± 0,43 [2,17-2,47]	1,72 ± 0,53 [1,54-1,89]	2,54 ± 0,37 [2,42-2,66]
p	< 0,001 <sup>a</sup> < 0,001 <sup>b</sup> = 0,0254 <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 на МГТ без эпизодов АМК спустя 6 месяцев приема МГТ. <sup>b</sup> Сравнение показателя между контрольной группой и группой пациенток на МГТ с эпизодами АМК спустя 6 месяцев приема МГТ. <sup>c</sup> Сравнение показателя между первой группой (пациентки на МГТ без АМК) и второй группой (пациентки на МГТ с АМК).

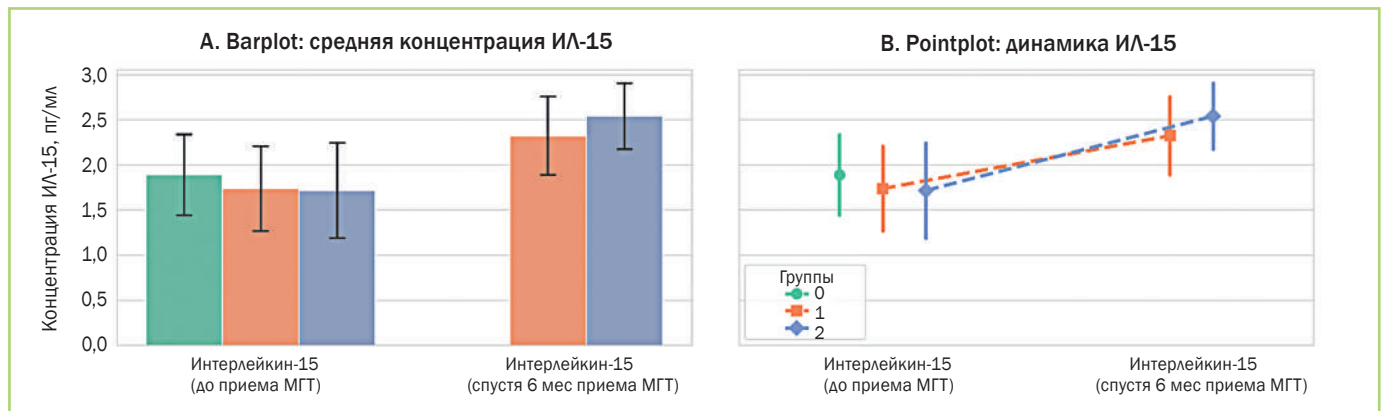


Рис. 3. Динамика ИЛ-15 в зависимости от приема МГТ и наличия АМК. Группа 0 — контрольная группа женщин в постменопаузе без МГТ; группа 1 — пациентки на МГТ без эпизодов АМК спустя 6 месяцев приема МГТ; группа 2 — пациентки на МГТ с эпизодами АМК спустя 6 месяцев приема МГТ [предоставлено авторами] / Dynamics of IL-15 depending on MHT intake and the presence of AUB. Group 0 — control group of postmenopausal women not receiving MHT; Group 1 — patients receiving MHT without episodes of AUB after 6 months of MHT; Group 2 — patients receiving MHT with episodes of AUB after 6 months of MHT [provided by the authors]

Таким образом, ИЛ-15 представляет собой наиболее чувствительным иммунным маркером в условиях гормональной стимуляции, потенциально связанным с сосудистой реактивностью эндометрия. Напротив, ИЛ-2 и ИЛ-6 не продемонстрировали значимых изменений, что указывает на их ограниченное значение в локальном воспалительном ответе на МГТ. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований с включением более широкой панели цитокинов, оценки рецепторных взаимодействий и функционального состояния клеток врожденного иммунитета эндометрия. **ЛВ**

#### Вклад авторов:

Концепция статьи — Доброхотова Ю. Э., Сафарли С. Э.  
Концепция и дизайн исследования — Доброхотова Ю. Э., Ильина И. Ю., Сафарли С. Э.  
Написание текста — Сафарли С. Э., Казиева М. Д.  
Сбор и обработка материала — Сафарли С. Э., Казиева М. Д.  
Обзор литературы — Сафарли С. Э.  
Анализ материала — Сафарли С. Э., Ильина И. Ю., Нариманова М. Р.  
Редактирование — Доброхотова Ю. Э., Ильина И. Ю., Нариманова М. Р.  
Утверждение окончательного варианта статьи — Доброхотова Ю. Э., Сафарли С. Э., Нариманова М. Р., Ильина И. Ю., Казиева М. Д.  
**Contribution of authors:**  
Concept of the article — Dobrokhotova Yu. E., Safarli S. E.

Study concept and design — Dobrokhotova Yu. E., Ilina I. Yu., Safarli S. E.  
Text development — Safarli S. E., Kazieva M. D.  
Collection and processing of material — Safarli S. E., Kazieva M. D.  
Literature review — Safarli S. E.  
Material analysis — Safarli S. E., Ilina I. Yu., Narimanova M. R.  
Editing — Dobrokhotova Yu. E., Ilina I. Yu., Narimanova M. R.  
Approval of the final version of the article — Dobrokhotova Yu. E., Safarli S. E., Narimanova M. R., Ilina I. Yu., Kazieva M. D.

#### Литература/References

1. Hamdaoui N., Boubli L. La gestion des effets secondaires sous traitement hormonal de la ménopause : saignements utérins anormaux. RPC Les femmes ménopausées du CNGOF et du GEMVi [Management of side effects under hormonal replacement therapy in menopausal women: Abnormal uterine bleeding. Postmenopausal women management: CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines]. Gynecol Obstet Fertil Senol. 2021; 49 (5): 474-484. French. DOI: 10.1016/j.gofs.2021.03.028. Epub 2021 Mar 20. PMID: 33757921.
2. Marjoribanks J., Farquhar C., Roberts H., Lethaby 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: PMC6465148.
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.
- Dobrokhotova Yu. E., Il'ina I. Yu., Safarli S. E. Abnormal uterine bleeding and postmenopausal bleeding with menopausal hormone therapy: current evidence. Russian Journal of Woman and Child Health. 2024; 7 (3): 241-247. (In Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-3-9.
4. 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): 1067-1075. DOI: 10.1097/GME.0000000000000436. PMID: 25756697.
  5. Hickey M., Doherty D. A., Fraser I. S., Sloboda D. M., Salmonsens L. A. Why does menopausal hormone therapy lead to irregular uterine bleeding? Changes to endometrial blood vessels. Hum Reprod. 2008; 23 (4): 912-918. DOI: 10.1093/humrep/dem418. Epub 2008 Jan 23. PMID: 18216041.
  6. Okada H., Nakajima T., Saneyumi M., Ikuta A., Yasuda K., Kanazaki H. Progesterone enhances interleukin-15 production in human endometrial stromal cells in vitro. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85 (12): 4765-4770. DOI: 10.1210/jcem.85.12.7023. PMID: 11134140.
  7. Kitaya K., Yasuda J., Yagi I., Tada Y., Fushiki S., Honjo H. IL-15 expression at human endometrium and decidua. Biol Reprod. 2000; 63 (3): 683-687. DOI: 10.1095/biolreprod63.3.683. PMID: 10952908.

8. Ahtiainen M., Pöllänen E., Ronkainen P. H., Alen M., Puolakka J., Kaprio J., Sipilä S., Kovanen V. Age and estrogen-based hormone therapy affect systemic and local IL-6 and IGF-1 pathways in women. *Age (Dordr)*. 2012; 34 (5): 1249-1260. DOI: 10.1007/s11357-011-9298-1. Epub 2011 Aug 16. PMID: 21845403; PMCID: PMC3448994.
9. Berg G., Ekerfelt C., Hammar M., Lindgren R., Matthiesen L., Ernerudh J. Cytokine changes in postmenopausal women treated with estrogens: a placebo-controlled study. *Am J Reprod Immunol*. 2002; 48 (2): 63-69. DOI: 10.1034/j.1600-0897.2002.01061.x. PMID: 12389594.
10. Vitale C., Cornoldi A., Gebara O., Silvestri A., Wajngarten M., Cerquetani E., Fini M., Ramires J. A., Rosano G. M. Interleukin-6 and flow-mediated dilatation as markers of increased vascular inflammation in women receiving hormone therapy. *Menopause*. 2005; 12 (5): 552-558. DOI: 10.1097/01.gme.0000172267.24949.70. Epub 2005 Sep 1. PMID: 16145309.
11. Kamada M., Irahara M., Maegawa M., Ohmoto Y., Murata K., Yasui T., Yamano S., Aono T. Transient increase in the levels of T-helper 1 cytokines in postmenopausal women and the effects of hormone replacement therapy. *Gynecol Obstet Invest*. 2001; 52 (2): 82-88. DOI: 10.1159/000052948. PMID: 11586033.
12. Akyol S., Cinar S. A., Purisa S., Aydinli K. Relationship between lymphocytes, IL2 and the hormones E2, LH, PRG and FSH in menopausal and postmenopausal women. *Am J Reprod Immunol*. 2011; 66 (4): 304-309. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2011.00990.x. Epub 2011 Mar 28. PMID: 21443747.
13. Lusty E., Poznanski S. M., Kwofie K., Mandur T. S., Lee D. A., Richards C. D., Ashkar A. A. IL-18/IL-15/IL-12 synergy induces elevated and prolonged IFN- $\gamma$  production by ex vivo expanded NK cells which is not due to enhanced STAT4 activation. *Mol Immunol*. 2017; 88: 138-147. DOI: 10.1016/j.molimm.2017.06.025. Epub 2017 Jun 20. PMID: 28644973.

#### Сведения об авторах:

**Доброхотова Юлия Эдуардовна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии института хирургии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение

высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1; pr.dobrohotova@mail.ru

**Сафарли Сабина Эльмар кызы**, акушер-гинеколог, аспирант кафедры акушерства и гинекологии института хирургии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1; sabina.safarli000@gmail.com

**Нариманова Метанат Рафиг кызы**, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии института хирургии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1; safarovametanat@ya.ru

**Ильина Ирина Юрьевна**, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии института хирургии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1; iliyina@mail.ru

**Казиева Милана Давудовна**, ассистент кафедры акушерства и гинекологии института хирургии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1; mila1705@bk.ru

#### Information about the authors:

**Yulia E. Dobrohotova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Institute of Surgery, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117513, Russia; pr.dobrohotova@mail.ru

**Sabina E. Safarli**, obstetrician and gynecologist, PhD student of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Institute of Surgery, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117513, Russia; sabina.safarli000@gmail.com

**Metanat R. Narimanova**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Institute of Surgery, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117513, Russia; safarovametanat@ya.ru

**Irina Yu. Ilinyina**, Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Institute of Surgery, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117513, Russia; iliyina@mail.ru

**Milana D. Kazieva**, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Institute of Surgery, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117513, Russia; mila1705@bk.ru

Поступила/Received 20.06.2025

Поступила после рецензирования/Revised 22.07.2025

Принята в печать/Accepted 25.07.2025