

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2025 • ТОМ 19 • № 6

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2025 Vol. 19 No 6

<https://gynecology.ru>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: [info@irbis-1.ru](mailto:info@irbis-1.ru).



**Ключевые слова:** вульвовагинальная атрофия, ВВА, система комплемента, C3, C4, химиолучевая терапия, ХЛТ, антиэстрогенная терапия, постменопауза

**Для цитирования:** Гридасова О.С., Солопова А.Г., Хизроева Д.Х., Бицадзе В.О., Иванов А.Е., Галкин В.Н., Макацария А.Д. Роль компонентов C3 и C4 системы комплемента при вульвовагинальной атрофии в постменопаузе с различным клиническим анамнезом. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2025;19(6):849–859. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.708>.

## The role of C3 and C4 complement components in postmenopausal vulvovaginal atrophy with a different clinical history

*Olga S. Gridasova<sup>1</sup>, Antonina G. Solopova<sup>2</sup>, Jamilya Kh. Khizroeva<sup>2</sup>, Victoria O. Bitsadze<sup>2</sup>, Alexander E. Ivanov<sup>3</sup>, Vsevolod N. Galkin<sup>3</sup>, Alexander D. Makatsariya<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Clinic "Real Trans Hair"; 6 3-ya Rozhinskaya Str., Moscow 115191, Russia;*

<sup>2</sup>*Sechenov University; 8 bldg. 2, Trubetskaya Str., Moscow 119048, Russia;*

<sup>3</sup>*Yudin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 18A bldg. 7, Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia*

**Corresponding author:** Olga S. Gridasova, e-mail: [olga\\_s@bk.ru](mailto:olga_s@bk.ru)

### Abstract

**Introduction.** Vulvovaginal atrophy (VVA) is characterized by severe hypoestrogenism, impaired microcirculation, chronic inflammation, and decreased mucosal regeneration. In women with a varying clinical history, including applied antitumor treatment, such changes may differ in severity level. Despite that the role for pro-inflammatory cytokines in VVA has been extensively investigated, systemic immuno-inflammatory changes, primarily resulting in complement activation remained understudied.

**Aim:** to assess blood serum levels of C3 and C4 complement component levels in postmenopausal women with VVA coupled to clinical history, including various types of antitumor therapy, as well as in women without oncology history and in control group of healthy women.

**Materials and Methods.** A cross-sectional comparative study included five groups of postmenopausal women (n = 215): VVA after radical surgery (n = 52); VVA after chemoradiotherapy (CRT) (n = 27); VVA during antiestrogen therapy (n = 48); VVA without oncology history (n = 53); control group – healthy postmenopausal women (n = 35). The blood serum C3 and C4 levels were quantitated by immunoturbidimetry. The statistical analysis included the Kruskal–Wallis criterion and pairwise intergroup comparisons using the Mann–Whitney criterion with the Bonferroni correction.

**Results.** In all studied groups C3 and C4 levels were within the reference range, however, they differed significantly between the groups depending on the clinical history. The most prominent intergroup differences were observed in patients after CRT, who had higher C3 (1.62 g/L) and C4 (0.32 g/L) levels compared with control group (1.12 g/L for C3; 0.19 g/L for C4). In antiestrogenic therapy group (group 3) and surgical treatment group (group 1), C3 (1.48 g/L and 1.35 g/L, respectively) and C4 (0.28 g/L and 0.25 g/L, respectively) levels held an intermediate place between CRT group and control group. In women with VVA without oncology history, C3 (1.28 g/L) and C4 (0.23 g/L) levels were comparable to those in control group.

**Conclusion.** The data obtained evidence about variability of the systemic immuno-inflammatory profile in VVA driven by patient clinical history. Within the framework of the study, changes in C3 and C4 levels reflected general intergroup differences, which, however, remained within the reference range. The results emphasize a need for further research aimed at studying activated complement system components and their clinical significance in VVA.

**Keywords:** vulvovaginal atrophy, VVA, complement system, C3, C4, chemoradiotherapy, CRT, antiestrogen therapy, postmenopause

**For citation:** Gridasova O.S., Solopova A.G., Khizroeva J.Kh., Bitsadze V.O., Ivanov A.E., Galkin V.N., Makatsariya A.D. The role of C3 and C4 complement components in postmenopausal vulvovaginal atrophy with a different clinical history. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2025;19(6):849–859. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.708>.

**Основные моменты****Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Вульвовагинальная атрофия (ВВА) после противоопухолевой терапии характеризуется выраженной гипострогией и часто имеет тяжелое течение.
- ▶ Роль локального воспаления при ВВА хорошо описана, но системные иммуновоспалительные маркеры изучены недостаточно.
- ▶ Снижение уровня эстрогенов ассоциировано с изменениями регуляции провоспалительных цитокинов и компонентов врожденного иммунитета.

**Что нового дает статья?**

- ▶ Впервые выполнено сравнение уровней C3 и C4 в крови у женщин с ВВА в постменопаузе с различным клиническим анамнезом, включая химиолучевую терапию, антиэстрогенную терапию, хирургическую менопаузу, а также у женщин без онкогинекологического анамнеза и в контрольной группе.
- ▶ Показано, что уровни C3 и C4 во всех группах находились в пределах референсных значений, однако демонстрировали устойчивые межгрупповые различия.
- ▶ Наиболее выраженные изменения уровней компонентов комплемента отмечались у пациенток после химиолучевой терапии.

**Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?**

- ▶ Оценка системного иммуновоспалительного профиля может способствовать более глубокому пониманию патогенеза ВВА в зависимости от клинического анамнеза.
- ▶ Полученные данные могут быть использованы при формировании исследовательских и клинических алгоритмов оценки пациенток с ВВА с различным клиническим анамнезом.
- ▶ Полученные данные обосновывают необходимость дальнейших исследований активированных компонентов системы комплемента и их клинической значимости при ВВА.

**Highlights****What is already known about this subject?**

- ▶ Vulvovaginal atrophy (VVA) after antitumor therapy is associated with profound hypoestrogenism often coupled to severe clinical course.
- ▶ The role of local inflammation in VVA is well described, but systemic immuno-inflammatory markers have been poorly studied.
- ▶ Decreased estrogen levels are associated with altered regulation of pro-inflammatory cytokines and innate immunity components.

**What are the new findings?**

- ▶ For the first time, serum C3 and C4 levels were comparatively assessed in postmenopausal women with VVA coupled to varying clinical history such as chemoradiotherapy, antiestrogenic therapy, surgical menopause, as well as in women without gynecological cancer and healthy control.
- ▶ C3 and C4 levels remained within reference ranges in all groups but demonstrated consistent intergroup differences.
- ▶ The most pronounced complement-related differences were observed in women after chemoradiotherapy.

**How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?**

- ▶ Assessing systemic immuno-inflammatory profiles may contribute to a better understanding of VVA pathogenesis coupled to clinical history.
- ▶ The findings may inform development of research-oriented and clinical assessment algorithms for VVA women with varying clinical history.
- ▶ The findings justify a need for conducting further studies focusing on activated complement components and their clinical relevance in VVA.

**Введение / Introduction**

Вульвовагинальная атрофия (ВВА) у пациенток, перенесших противоопухолевое лечение, представляет собой состояние, сочетающее локальный дефицит эстрогенов, нарушения микроциркуляции, воспалительные изменения и значительное снижение качества жизни [1–4]. Несмотря на активно изучаемые локальные механизмы развития генитоуринарного менопаузального синдрома [5], системные иммуновоспалительные параметры у этой категории пациенток остаются недостаточно исследованными [6, 7].

Система комплемента является одним из ключевых регуляторов врожденного иммунитета [8–11]. Компоненты C3 и C4 отражают активность классического и альтернативного путей активации комплемента, участвуют в модуляции воспаления, взаимодействуют с факторами коагуляции, а также ассоциированы с метаболическими и сердечно-сосудистыми рисками [12, 13]. По данным крупных популяционных исследований, включая многоцентровое исследование SWAN

(англ. Study of Women's Health Across the Nation), уровни C3 и C4 демонстрируют тенденцию к увеличению при переходе к постменопаузальному состоянию, что связывают с низкоинтенсивным воспалением, нарушениями липидного обмена и возрастными изменениями иммунной регуляции [14, 15].

Для пациенток, перенесших радикальное хирургическое лечение и химиолучевую терапию (ХЛТ), характерно развитие «индуцированной менопаузы», сопровождающейся более выраженными воспалительными и метаболическими изменениями по сравнению с естественной менопаузой [16]. Однако данные о системной активности комплемента у женщин с ВВА после противоопухолевой терапии практически отсутствуют [17]. Имеющиеся публикации описывают преимущественно локальный (вагинальный) воспалительный ответ при атрофии, включающий повышение уровней интерлейкинов (англ. interleukin, IL) IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-8, но не дают сведений о системной активации комплемента.

Учитывая роль C3 и C4 как чувствительных маркеров врожденного иммунитета, их связь с воспале-

нием низкой интенсивности, метаболическими нарушениями и постменопаузальными изменениями [15], оценка их уровней у пациенток с ВВА после противоопухолевой терапии представляется патогенетически обоснованной.

**Цель:** оценить содержание компонентов С3 и С4 системы комплемента в сыворотке крови у женщин с ВВА в постменопаузе в зависимости от клинического анамнеза, включая различные виды противоопухолевой терапии, а также у женщин без онкологического анамнеза и в контрольной группе здоровых женщин.

## Материалы и методы / Materials and Methods

### Дизайн исследования / Study design

Проведено наблюдательное сравнительное исследование, поперечное по дизайну, включившее женщин в постменопаузе с ВВА, стратифицированных в зависимости от клинического анамнеза и вида предшествующей противоопухолевой терапии, а также женщин с ВВА без онкологического анамнеза и здоровых лиц контрольной группы. В рамках исследования определяли уровни компонентов С3 и С4 системы комплемента

### Критерии включения и исключения для основных групп / Inclusion and exclusion criteria for study groups

**Критерии включения:** женщины 40–70 лет; наличие в анамнезе противоопухолевого лечения (соответственно группе); клинически и инструментально подтвержденная ВВА (по шкале атрофии, клиническим симптомам и данным осмотра); согласие на участие и подписание информированного добровольного согласия.

**Критерии исключения:** текущая инфекция половых путей (бактериальный вагиноз, кандидоз и др.) до лечения и элиминации инфекции; аутоиммунные и системные воспалительные заболевания; тяжелые сопутствующие болезни в фазе декомпенсации; прием системной гормональной терапии в последние 3 месяца (за исключением антиэстрогенной терапии группы 1); онкологический рецидив или прогрессирование опухоли.

### Группы обследованных / Study groups

**Группа 1.** Женщины с ВВА после радикального хирургического лечения ( $n = 52$ ) – пациентки после пангистерэктомии, не получавшие ХЛТ, с клиническими проявлениями ВВА.

**Группа 2.** Женщины с ВВА после ХЛТ ( $n = 27$ ) – пациентки, перенесшие химиотерапию в сочетании с лучевой терапией и имеющие клинические проявления ВВА.

**Группа 3.** Женщины с ВВА на фоне антиэстрогенной терапии ( $n = 48$ ) – пациентки, получающие ингибиторы ароматазы или тамоксифен, имеющие клинические проявления ВВА.

**Группа 4.** Женщины с ВВА без онкологического анамнеза ( $n = 53$ ) – женщины в постменопаузе без гинекологического рака в анамнезе, у которых ВВА обусловлена естественной гипоэстрогенией (постменопауза с атрофией).

**Группа 5.** Контрольная группа здоровых женщин ( $n = 35$ ) – постменопаузальные женщины без онкогинекологического анамнеза и без клинических признаков ВВА (постменопауза без атрофии).

## Методы исследования / Study methods

### Клиническое обследование

Сбор жалоб (сухость, жжение, диспареуния, боли); использование шкалы оценки выраженности ВВА (англ. Vulvovaginal Atrophy Index, VAI); осмотр наружных половых органов, влагалища; измерение pH влагалища; оценка слизистой: бледность, истончение, пестроты, отсутствие рельефа, микротрещины.

Влагалищный pH определяли с использованием индикаторных тест-полосок с диапазоном 3,8–6,8 (клинического класса) путем кратковременного контакта полоски со стенкой влагалища и последующей оценкой результата по цветовой шкале производителя. Для комплексной оценки состояния влагалищной слизистой использовали индекс здоровья влагалища (англ. Vaginal Health Index, VHI), включающий оценку эластичности, увлажненности, объема отделяемого, целостности эпителия и васкуляризации. Каждый параметр оценивался по 5-балльной шкале, суммарное значение VHI составляло 0–25 баллов.

Наличие ВВА у пациенток основных групп подтверждалось совокупностью клинических симптомов и объективных данных гинекологического осмотра, включая бледность слизистой оболочки, истончение эпителия, снижение эластичности стенок влагалища, микротрещины и скудность влагалищного отделяемого. У женщин контрольной группы отсутствовали клинические жалобы и объективные признаки ВВА по данным гинекологического осмотра; показатели pH и VHI соответствовали значениям, характерным для постменопаузальных женщин без ВВА.

### Лабораторные методы / Laboratory assays

Уровни С3 и С4 в сыворотке крови определяли методом иммунотурбидиметрии с использованием коммерческих реагентов на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas c303 (Roche Diagnostics, Швейцария). Референсные интервалы составляли 0,83–1,80 г/л для С3 и 0,14–0,54 г/л для С4. Отбор проб венозной крови осуществляли натощак; кровь собирали в пробирки без антикоагулянта. После центрифугирования сыворотку отделяли и хранили до проведения анализа при температуре  $-80$  °С. Количественное определение С3/С4 основано на измерении степени помутнения реакционной смеси, возникающего в результате образования иммунных комплексов

«антиген–антитело». Повторные циклы замораживания–оттаивания не допускались.

### Статистическая обработка результатов / Statistical analysis

Анализ полученных результатов осуществляли посредством программного обеспечения StatTech версии 4.8.5 (ООО «Статтех», Россия). Нормальность распределения оценивали по критерию Шапиро–Уилка. Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ). Для оценки различий между более чем двумя независимыми группами использовался критерий Краскела–Уоллиса. При выявлении статистически значимых различий проводились попарные межгрупповые сравнения с использованием критерия Манна–Уитни. Для контроля ошибки множественных сравнений применялась поправка Бонферрони с порогом статистической значимости  $p < 0,005$ .

### Результаты / Results

#### Общая характеристика пациенток / General female patient characteristics

**Таблица 1** позволяет сравнить распределение основных клинико-демографических характеристик обследованных групп. Средний возраст участниц составил 40–67 лет и статистически не различался между группами, что обеспечивало сопоставимость выборок по возрастному фактору.

**Таблица 1.** Общая клинико-демографическая характеристика обследованных групп.

**Table 1.** General clinical and demographic characteristics of the examined groups.

Параметр Parameter	Группа 1 BBA + хирургия Group 1 VVA + surgery n = 52	Группа 2 BBA + ХЛТ Group 2 VVA + CRT n = 27	Группа 3 BBA + антиэстрогены Group 3 VVA + antiestrogens n = 48	Группа 4 BBA без онкологии Group 4 VVA without cancer n = 53	Группа 5 Контроль Group 5 Control n = 35
Возраст, лет, $M \pm SD$ Age, years, $M \pm SD$	57,1 $\pm$ 5,4	56,3 $\pm$ 5,9	58,0 $\pm$ 5,7	57,6 $\pm$ 5,2	58,2 $\pm$ 4,9
Индекс массы тела, $кг/м^2$ , $M \pm SD$ Body mass index, $kg/m^2$ , $M \pm SD$	27,2 $\pm$ 3,1	26,8 $\pm$ 3,4	27,5 $\pm$ 3,2	26,9 $\pm$ 3,0	26,4 $\pm$ 2,8
Возраст наступления менопаузы, лет, $M \pm SD$ Age of menopause onset, years, $M \pm SD$	48,2 $\pm$ 3,1	47,3 $\pm$ 3,4	49,0 $\pm$ 3,0	50,8 $\pm$ 2,8	51,2 $\pm$ 2,7
Длительность постменопаузы, лет, $M \pm SD$ Duration of postmenopause, years, $M \pm SD$	8,9 $\pm$ 4,2	9,3 $\pm$ 4,5	9,0 $\pm$ 4,0	6,7 $\pm$ 3,8	7,1 $\pm$ 3,6
Длительность клинических проявлений BBA, мес, $M \pm SD$ Duration of VVA symptoms, month, $M \pm SD$	14,8 $\pm$ 7,2	18,6 $\pm$ 8,5	16,2 $\pm$ 7,9	10,4 $\pm$ 5,8	—
Артериальная гипертензия, n (%) Arterial hypertension, n (%)	23 (44,23)	13 (48,14)	20 (41,66)	20 (37,73)	12 (34,28)
Метаболический синдром, n (%) Metabolic syndrome, n (%)	11 (21,15)	7 (25,92)	11 (22,91)	9 (16,98)	5 (14,28)

**Примечание:** BBA – вульвовагинальная атрофия; ХЛТ – химиолучевая терапия.

**Note:** VVA – vulvovaginal atrophy; CRT – chemoradiotherapy.

Значения индекса массы тела (ИМТ) также были сходны во всех группах и находились преимущественно в пределах избыточной массы тела (в среднем 26,4–27,5  $кг/м^2$ ), что отражает типичное распределение ИМТ среди женщин позднего репродуктивного и постменопаузального периода.

Возраст наступления менопаузы значительно варьировал в зависимости от группы. Ранняя менопауза наблюдалась у пациенток после ХЛТ (группа 2), что соответствует индуцированной преждевременной овариальной недостаточности, характерной для воздействия цитотоксических и лучевых факторов. У женщин после радикального хирургического лечения (группа 1) возраст наступления менопаузы также был смещен в сторону более молодого возраста за счет хирургической овариоэктомии. В наиболее старшем возрасте менопауза наступала у женщин с BBA без онкологической патологии (группа 4) и в контрольной группе (группа 5), где она была естественной.

Длительность постменопаузы была наибольшей у пациенток после радикального хирургического лечения и ХЛТ (в среднем 8,9–9,3 года), что связано как с особенностями основного заболевания, так и с возрастной структурой данных групп. У пациенток с BBA без онкогинекологического анамнеза длительность постменопаузы была несколько меньше, а в контрольной группе была сопоставима с ней (в среднем 6,7–7,1 года).

Длительность клинических проявлений BBA различалась между группами и была наиболее значительной

в группе ХЛТ (в среднем 18,6 месяцев), что отражает глубину повреждения вагинальной слизистой после комбинированного цитотоксического воздействия. В группах хирургической и антиэстрогенной терапии длительность симптомов была сопоставима (в среднем 14,8 и 16,2 месяцев, соответственно), в то время как у пациенток без онкогинекологического анамнеза симптомы наблюдались меньший промежуток времени (в среднем 10,4 месяцев).

Частота артериальной гипертензии и метаболического синдрома была сопоставима между группами, отражая типичную структуру коморбидности у женщин соответствующего возраста и не демонстрируя существенных межгрупповых различий.

### Жалобы, связанные с ВВА / VVA-related complaints

В **таблице 2** представлена частота основных симптомов ВВА в обследованных группах. Пациентки, получившие ХЛТ, чаще всего жаловались на сухость влагалища, жжение, диспареунию и контактное кровомазание. В группах антиэстрогенной терапии и хирургического лечения симптомы ВВА наблюдались реже, занимая промежуточное положение между группой ХЛТ и контрольной группой. У женщин с ВВА без онкологического анамнеза частота симптомов была ниже, тогда как в контрольной группе клинические проявления ВВА встречались минимально.

### Данные гинекологического осмотра / Gynecological examination data

Данные гинекологического осмотра, представленные в **таблице 3**, демонстрируют межгрупповые различия в частоте выявления признаков ВВА. У пациен-

ток после ХЛТ (группа 2) наиболее часто выявлялись бледность слизистой оболочки, истончение эпителия, снижение эластичности стенок влагалища, микротрещины и скудность влагалищного отделяемого по сравнению с другими группами. В группе пациенток после хирургического лечения (группа 1) и на фоне антиэстрогенной терапии (группа 3) указанные объективные признаки выявлялись реже. У женщин с ВВА без онкологического анамнеза (группа 4) распространенность объективных признаков атрофии была ниже, тогда как в контрольной группе (группа 5) выявлялись лишь минимальные возрастные изменения без клинически значимой ВВА.

В **таблице 4** представлены данные по pH влагалища и индексу здоровья влагалища (VHI). Наиболее высокая щелочность влагалищной среды и самые низкие значения VHI зарегистрированы у пациенток после ХЛТ (группа 2), что отражает максимальную степень атрофии и нарушений микробиоценоза. В группе радикального хирургического лечения (группа 1) и антиэстрогенной терапии (группа 3) показатели pH и VHI свидетельствовали о выраженной, но менее тяжелой атрофии. У пациенток с ВВА без онкологического анамнеза (группа 4) pH и VHI соответствовали умеренной гипозэстрогенной атрофии. В контрольной группе (группа 5) сохранялись более низкие значения pH и высокие значения VHI, характерные для относительно благополучного состояния влагалищной слизистой в постменопаузе.

### Иммунологические показатели (система комплемента) / Immunological indicators (complement system)

В **таблице 5** представлены значения компонентов С3 и С4 системы комплемента в обследованных группах.

**Таблица 2.** Частота основных симптомов вульвовагинальной атрофии (ВВА).

**Table 2.** Frequency of major vulvovaginal atrophy (VVA) symptoms.

Параметр Parameter	Группа 1 ВВА + хирургия Group 1 VVA + surgery n = 52 (100 %)	Группа 2 ВВА + ХЛТ Group 2 VVA + CRT n = 27 (100 %)	Группа 3 ВВА + антиэстрогены Group 3 VVA + antiestrogens n = 48 (100 %)	Группа 4 ВВА без онкологии Group 4 VVA without cancer n = 53 (100 %)	Группа 5 Контроль Group 5 Control n = 35 (100 %)
Сухость влагалища, n (%) Vaginal dryness, n (%)	42 (80,76)	25 (92,59)	41 (85,41)	39 (73,58)	4 (11,42)
Жжение, n (%) Burning sensation, n (%)	52 (53,84)	19 (70,37)	28 (58,33)	22 (41,50)	3 (8,57)
Диспареуния, n (%) Dyspareunia, n (%)	31 (59,61)	22 (81,48)	30 (62,50)	26 (49,05)	4 (11,42)
Эпизоды контактного кровомазания, n (%) Episodes of contact bleeding, n (%)	9 (17,30)	11 (40,74)	10 (20,83)	5 (9,43)	0 (0)
Дизурические расстройства, n (%) Dysuric disorders, n (%)	12 (23,07)	10 (37,03)	12 (25,00)	10 (18,86)	4 (11,42)

**Примечание:** ХЛТ – химиолучевая терапия.

**Note:** CRT – chemoradiotherapy

Таблица 3. Данные гинекологического осмотра.

Table 3. Gynecological examination data.

Параметр Parameter	Группа 1 ВВА + хирургия Group 1 VVA + surgery n = 52 (100 %)	Группа 2 ВВА + ХЛТ Group 2 VVA + CRT n = 27 (100 %)	Группа 3 ВВА + антиэстрогены Group 3 VVA + antiestrogens n = 48 (100 %)	Группа 4 ВВА без онкологии Group 4 VVA without cancer n = 53 (100 %)	Группа 5 Контроль Group 5 Control n = 35 (100 %)
Бледность слизистой, n (%) Pallor of the mucous membrane, n (%)	35 (67,30)	24 (88,88)	34 (70,83)	31 (58,49)	7 (20,00)
Истончение эпителия, n (%) Thinning of the epithelium, n (%)	37 (71,15)	25 (92,59)	36 (75,00)	33 (62,26)	6 (17,14)
Снижение эластичности стенок, n (%) Reduced wall elasticity, n (%)	36 (69,23)	25 (92,59)	32 (66,66)	30 (56,60)	6 (17,14)
Микротрещины, петехии, n (%) Microcracks, petechiae, n (%)	10 (19,23)	13 (48,14)	9 (18,75)	6 (11,32)	0,0
Скудность влагалищного отделяемого, n (%) Scarcity of vaginal discharge, n (%)	43 (82,69)	27 (96,29)	39 (81,25)	37 (69,81)	8 (22,85)

Примечание: ВВА – вульвовагинальная атрофия; ХЛТ – химиолучевая терапия.

Note: VVA – vulvovaginal atrophy; CRT – chemoradiotherapy.

Таблица 4. Значения pH и индекса здоровья влагалища (VHI).

Table 4. Vaginal pH and Vaginal Health Index (VHI).

Параметр Parameter M ± SD	Группа 1 ВВА + хирургия Group 1 VVA + surgery n = 52	Группа 2 ВВА + ХЛТ Group 2 VVA + CRT n = 27	Группа 3 ВВА + антиэстрогены Group 3 VVA + antiestrogens n = 48	Группа 4 ВВА без онкологии Group 4 VVA without cancer n = 53	Группа 5 Контроль Group 5 Control n = 35
pH влагалища Vaginal pH	5,2 ± 0,4	5,7 ± 0,5	5,3 ± 0,4	5,0 ± 0,4	4,3 ± 0,3
VHI, баллы (0–25) VHI, points (0–25)	11,4 ± 2,6	8,3 ± 2,4	10,9 ± 2,5	12,8 ± 2,7	18,6 ± 2,3

Примечание: ВВА – вульвовагинальная атрофия; ХЛТ – химиолучевая терапия.

Note: VVA – vulvovaginal atrophy; CRT – chemoradiotherapy.

Таблица 5. Лабораторные показатели.

Table 5. Laboratory parameters.

Параметр Parameter M ± SD	Группа 1 ВВА + хирургия Group 1 VVA + surgery n = 52	Группа 2 ВВА + ХЛТ Group 2 VVA + CRT n = 27	Группа 3 ВВА + антиэстрогены Group 3 VVA + antiestrogens n = 48	Группа 4 ВВА без онкологии Group 4 VVA without cancer n = 53	Группа 5 Контроль Group 5 Control n = 35
С3, г/л (норма 0,83–1,80 г/л) C3, g/L (norm 0.83–1.80 g/L)	1,35 ± 0,22	1,62 ± 0,25	1,48 ± 0,23	1,28 ± 0,20	1,12 ± 0,18
С4, г/л (норма 0,14–0,54 г/л) C4, g/L (norm 0.14–0.54 g/L)	0,25 ± 0,06	0,32 ± 0,07	0,28 ± 0,06	0,23 ± 0,05	0,19 ± 0,04

Примечание: ВВА – вульвовагинальная атрофия; ХЛТ – химиолучевая терапия.

Note: VVA – vulvovaginal atrophy; CRT – chemoradiotherapy.

Уровни C3 и C4 во всех группах находились в пределах референсных значений. При этом выявлялись межгрупповые различия в зависимости от клинического анамнеза.

Проведенный статистический анализ с использованием критерия Краскела–Уоллиса показал, что уровни C3 и C4 статистически значимо различались между пятью обследованными группами ( $p < 0,001$  для всех показателей). Наиболее высокие значения C3 и C4 были у пациенток с ВВА после ХЛТ. В группах женщин после радикального хирургического лечения и на фоне антиэстрогенной терапии уровни C3 и C4 занимали промежуточное положение между группой после ХЛТ и контрольной группой. У женщин с ВВА без онкологического анамнеза уровни C3 и C4 были сопоставимы с показателями контрольной группы здоровых постменопаузальных женщин.

Результаты попарных сравнений между группами с использованием критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферрони представлены в **таблице 6**.

**Таблица 6.** Межгрупповые сравнения по уровню компонентов C3 и C4 системы комплемента.

**Table 6.** Intergroup comparisons for C3 and C4 complement components level.

Сравнение групп / Group comparison	C3 (p)	C4 (p)
1 vs. 2 (хирургия vs. ХЛТ) 1 vs. 2 (surgery vs. CRT)	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>
1 vs. 3 (хирургия vs. антиэстрогены) 1 vs. 3 (surgery vs. antiestrogens)	0,012	0,021
1 vs. 4 (хирургия vs. ВВА без онкологии) 1 vs. 4 (surgery vs. VVA without cancer)	0,041	0,049
1 vs. 5 (хирургия vs. контроль) 1 vs. 5 (surgery vs. control)	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,002</b>
2 vs. 3 (ХЛТ vs. антиэстрогены) 2 vs. 3 (CRT vs. antiestrogens)	0,008	0,015
2 vs. 4 (ХЛТ vs. ВВА без онкологии) 2 vs. 4 (CRT vs. VVA without cancer)	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>
2 vs. 5 (ХЛТ vs. контроль) 2 vs. 5 (CRT vs. control)	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>
3 vs. 4 (антиэстрогены vs. ВВА без онкологии) 3 vs. 4 (antiestrogens vs. VVA without cancer)	0,006	0,008
3 vs. 5 (антиэстрогены vs. контроль) 3 vs. 5 (antiestrogens vs. control)	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>
4 vs. 5 (ВВА без онкологии vs. контроль) 4 vs. 5 (VVA without cancer vs. control)	<b>0,004</b>	0,007

**Примечание:** ВВА – вульвовагинальная атрофия; ХЛТ – химиолучевая терапия; выделены значения, которые остаются значимыми после поправки Бонферрони ( $p < 0,005$ ). Остальные – тенденции или умеренно значимые различия без достижения порога множественной коррекции.

**Note:** VVA – vulvovaginal atrophy; CRT – chemoradiotherapy; the values that remain significant after the Bonferroni correction ( $p < 0.005$ ) are highlighted in bold. The rest are trends or moderately significant differences without reaching the multiple correction threshold.

Результаты попарных межгрупповых сравнений (**табл. 6**) показали, что после применения поправки Бонферрони ( $p < 0,005$ ) статистически значимые различия по уровням C3 и C4 сохранялись при большинстве сравнений с участием контрольной группы, а также при ряде сравнений с участием группы ХЛТ (ХЛТ vs. хирургия; ХЛТ vs. ВВА без онкологического анамнеза; ХЛТ vs. контроль). Для части сравнений между клиническими группами различия не достигали скорректированного уровня статистической значимости (в частности, при сравнении хирургической группы с группой антиэстрогенной терапии, а также при сравнении группы антиэстрогенной терапии с группой ВВА без онкологического анамнеза).

## Обсуждение / Discussion

Полученные в настоящем исследовании результаты демонстрируют, что степень системной иммуновоспалительной активации у женщин с ВВА в постменопаузе варьирует в зависимости от клинического анамнеза. Несмотря на то что уровни C3 и C4 во всех исследованных группах находились в пределах референсных значений, были выявлены устойчивые межгрупповые различия, наиболее выраженные у пациенток, перенесших ХЛТ. В группах после радикального хирургического лечения и на фоне антиэстрогенной терапии концентрации C3 и C4 занимали промежуточное положение. У женщин с ВВА без онкологического анамнеза уровни C3 и C4 были сопоставимы с контрольной группой здоровых постменопаузальных женщин. Эти данные указывают на то, что особенности системного врожденного иммунного ответа при ВВА определяются характером предшествующих терапевтических воздействий.

### Химиолучевая терапия как модель максимального повреждения тканей / Chemoradiotherapy as maximum tissue damage model

ХЛТ характеризуется наиболее выраженным прямым цитотоксическим повреждением тканей. В нашем исследовании именно у женщин после ХЛТ были выявлены наиболее высокие концентрации C3 и C4. Эти данные согласуются с представлениями о том, что лучевое воздействие вызывает необратимое повреждение эпителия и микрососудов, персистирующее высвобождение молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждением (англ. damage-associated molecular patterns, DAMPs), и длительную активацию классического и лектин-зависимого путей комплемента. В отличие от естественной менопаузы, при которой изменения формируются постепенно, ХЛТ вызывает резкий и устойчивый сдвиг гомеостатических механизмов, что способствует сохранению межгрупповых различий C3 и C4 даже спустя значительное время после завершения лечения.

Работа L. Surace с соавт. показала, что радиационное повреждение напрямую активирует C3/C5-каскад и формирует устойчивое воспалительное микроокружение [17], что полностью согласуется с нашими результатами. Таким образом, ХЛТ создает уникальный иммуновоспалительный фон, который объясняет высокую клиническую резистентность ВВА у этой группы пациенток.

#### **Антиэстрогенная терапия: выраженная, но обратимая иммунная активация / Antiestrogenic therapy: prominent but reversible immune activation**

У пациенток, получающих ингибиторы ароматазы или тамоксифен, уровни C3 и C4 были выше по сравнению с контрольной группой.

Согласно данным литературы, низкий уровень эстрогенов усиливает экспрессию компонентов комплемента и провоспалительных цитокинов [18–20]. В отличие от пациенток после ХЛТ, у женщин, получающих антиэстрогенную терапию, отсутствует компонент прямого цитотоксического и радиационного повреждения тканей, что может обуславливать менее выраженные изменения иммунного профиля.

#### **Хирургическая менопауза: умеренное системное воспаление / Surgical menopause: moderate systemic inflammation**

Пациентки после гистерэктомии/овариоэктомии занимали промежуточное положение по содержанию компонентов C3 и C4 системы комплемента между пациентками с ХЛТ и женщинами без онкологического анамнеза. Наши данные подтверждают, что хирургическая менопауза вызывает более интенсивный воспалительный отклик, чем естественная, но менее выраженный, чем при антиэстрогенной блокаде, что согласуется с современными патогенетическими моделями «внезапной» утраты эстрогенов [21–23].

#### **ВВА без онкологического анамнеза: модель естественного инфламмэйджинга / VVA without oncology history: natural inflammaging model**

У женщин с ВВА без гинекологического рака уровни C3 и C4 в крови находились в пределах референсных значений и были сопоставимы с контрольной группой. Эти данные согласуются с данными исследования SWAN и других популяционных исследований, демон-

стрирующих, что естественная постменопауза, несмотря на развитие клинических проявлений ВВА, не сопровождается выраженной активацией комплемента [24, 25]. ВВА у женщин без онкологического анамнеза может рассматриваться как модель в основном локальных гипозэстрогенных изменений с минимальным вкладом системных механизмов врожденного иммунитета.

#### **Заключение / Conclusion**

Полученные результаты демонстрируют, что уровни C3 и C4 компонентов комплемента в сыворотке крови различались между обследованными группами в зависимости от клинического анамнеза.

Надо отметить, что несмотря на то, что значения компонентов комплемента C3 и C4 не выходили за пределы нормы, их относительное повышение в группах женщин, перенесших противоопухолевое лечение, может отражать особенности системного иммуновоспалительного ответа, ассоциированного как с предшествующей терапией, так и с самим онкологическим процессом. Концентрации C3/C4 отражают суммарный пул компонентов системы комплемента, при этом в условиях хронического воспаления возможно усиленное потребление C3 с образованием активированных фрагментов C3a и C3b, что не всегда сопровождается выходом базовых показателей за пределы нормы. В то же время поперечный дизайн исследования не позволяет оценить динамику активации системы комплемента во времени. Возможно, для более точной оценки активации системы комплемента в условиях гипозэстрогении перспективным является исследование активированных фрагментов – C3a, C5a и терминального комплекса комплемента (англ. terminal complement complex, TCC), а также локальных тканевых уровней компонентов комплемента.

Полученные данные демонстрируют, что системный иммуновоспалительный профиль при ВВА определяется не только состоянием постменопаузы, но варьирует в зависимости от характера предшествующих терапевтических воздействий. Результаты исследования подчеркивают целесообразность дальнейших исследований, направленных на изучение активированных компонентов комплемента и их связи с клинической тяжестью и резистентностью ВВА.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
<p>Поступила: 28.11.2025. В доработанном виде: 25.12.2025. Принята к печати: 26.12.2025. Опубликована: 30.12.2025.</p>	<p>Received: 28.11.2025. Revision received: 25.12.2025. Accepted: 26.12.2025. Published: 30.12.2025.</p>
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interest.

Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Этические аспекты	Ethics declarations
Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.	The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.
Раскрытие данных	Data sharing
План статистического анализа, принципы анализа и данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, представленных в этой статье, после деидентификации (текст, таблицы) будут доступны по запросу исследователей, которые предоставят методологически обоснованное предложение для метаанализа данных индивидуальных участников спустя 3 мес и до 5 лет после публикации статьи. Предложения следует направлять на почтовый ящик olga_s@bk.ru. Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	The statistical analysis plan, analysis principles and data on individual participants that underlie the results presented in this article, after de-identification (text, tables) will be available at the request of researchers who will provide a methodologically sound proposal for a meta-analysis of individual participants' data 3 months later 5 years after the publication of the article. Proposals should be sent to the mailbox olga_s@bk.ru. In order to gain access, data requesters will need to sign a data access agreement.
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.
Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством.	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

## Литература:

- Cox P., Panay N. Vulvovaginal atrophy in women after cancer. *Climacteric*. 2019;22(6):565–71. <https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1643180>.
- Ампилогова Д.М., Солопова А.Г., Блинов Д.В. и др. Эффективность реабилитации при вульвовагинальной атрофии. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2024;17(2):200–11. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.258>.
- Воробьев А.В., Гаджиева А.Б., Сон Е.А. Влияние реабилитационной программы на уровень магния у женщин с вульвовагинальной атрофией в хирургической менопаузе. *Реабилитология*. 2024;2(4):336–43. <https://doi.org/10.17749/2949-5873/rehabil.2024.25>.
- Гридасова О.С., Солопова А.Г., Румянцева Е.И. и др. Современные подходы к лечению вульвовагинальной атрофии у женщин с гинекологическим раком и раком молочных желез. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2025;18(2):284–93. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2025.314>.
- Shifren J.L., Gass M.L.; NAMS Recommendations for Clinical Care of Midlife Women Working Group. The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women. *Menopause*. 2014;21(10):1038–62. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000319>.
- Pérez-López F.R., Phillips N., Vieira-Baptista P. et al. Management of postmenopausal vulvovaginal atrophy: recommendations of the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease. *Gynecol Endocrinol*. 2021;37(8):746–52. <https://doi.org/10.1080/09513590.2021.1943346>.
- Cucinella L., Tiranini L., Cassani C. et al. Genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: current perspectives on the role of laser therapy. *Int J Womens Health*. 2023;15:1261–82. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S414509>.
- Walport M.J. Complement. First of two parts. *N Engl J Med*. 2001;344(14):1058–66. <https://doi.org/10.1056/NEJM200104053441406>.
- Blom A.M. The role of complement inhibitors beyond controlling inflammation. *J Intern Med*. 2017;282(2):116–28. <https://doi.org/10.1111/joim.12606>.
- Mastellos D.C., Hajishengallis G., Lambris J.D. A guide to complement biology, pathology and therapeutic opportunity. *Nat Rev Immunol*. 2024;24(2):118–41. <https://doi.org/10.1038/s41577-023-00926-1>.
- de Boer E.C.W., van Mourik A.G., Jongerius I. Therapeutic lessons to be learned from the role of complement regulators as double-edged sword in health and disease. *Front Immunol*. 2020;11:578069. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.578069>.
- Speidl W.S., Kastl S.P., Huber K., Wojta J. Complement in atherosclerosis: friend or foe? *J Thromb Haemost*. 2011;9(3):428–40. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04172.x>.
- Muscari A., Bozzoli C., Puddu G.M. et al. Association of serum C3 levels with the risk of myocardial infarction. *Am J Med*. 1995;98(4):357–64. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)80314-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)80314-3).
- El Khoudary S.R., Chen X., McConnell D. et al. Associations of HDL subclasses and lipid content with complement proteins over the menopause transition: The SWAN HDL ancillary study: HDL and complement proteins in women. *J Clin Lipidol*. 2022;16(5):649–57. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2022.07.015>.
- El Khoudary S.R., Shields K.J., Chen H.Y., Matthews K.A. Menopause, complement, and hemostatic markers in women at midlife: the Study of Women's Health Across the Nation. *Atherosclerosis*. 2013;231(1):54–8. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.039>.
- Narutytė R., Žukienė G., Bartkevičienė D. Vulvovaginal atrophy following treatment for oncogynecologic pathologies: etiology, epidemiology, diagnosis, and treatment options. *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(10):1584. <https://doi.org/10.3390/medicina60101584>.
- Surace L., Lysenko V., Fontana A.O. et al. Complement is a central mediator of radiotherapy-induced tumor-specific immunity and clinical response. *Immunity*. 2015;42(4):767–77. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.03.009>.
- Camon C., Garratt M., Correa S.M. Exploring the effects of estrogen deficiency and aging on organismal homeostasis during menopause. *Nat Aging*. 2024;4(12):1731–44. <https://doi.org/10.1038/s43587-024-00767-0>.
- Michaud M., Balardy L., Moulis G. et al. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(12):877–82. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.05.009>.
- Khan Q.J., O'Dea A.P., Sharma P. Musculoskeletal adverse events associated with adjuvant aromatase inhibitors. *J Oncol*. 2010;2010:654348. <https://doi.org/10.1155/2010/654348>.
- Rocca W.A., Gazzuola-Rocca L., Smith C.Y. et al. Accelerated accumulation of multimorbidity after bilateral oophorectomy:

- a population-based cohort study. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(11):1577–89. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.08.002>.
22. Santoro N., Epperson C.N., Mathews S.B. Menopausal symptoms and their management. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44(3):497–515. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.05.001>.
  23. Zhuang Y., Lyga J. Inflammaging in skin and other tissues – the roles of complement system and macrophage. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2014;13(3):153–61. <https://doi.org/10.2174/1871528113666140522112003>.
  24. Wildman R.P., Colvin A.B., Powell L.H. et al. Associations of endogenous sex hormones with the vasculature in menopausal women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause.* 2008;15(3):414–21. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e318154b6f5>.
  25. Soysal P., Stubbs B., Lucato P. et al. Inflammation and frailty in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2016;31:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.08.006>. Erratum in: *Ageing Res Rev.* 2017;35:364–5. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.12.007>.

## References:

1. Cox P., Panay N. Vulvovaginal atrophy in women after cancer. *Climacteric.* 2019;22(6):565–71. <https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1643180>.
2. Ampilogova D.M., Solopova A.G., Blinov D.V. et al. The effectiveness of rehabilitation in vulvovaginal atrophy. [Effektivnost' reabilitatsii pri vul'vovaginal'noj atrofii]. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2024;17(2):200–11. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.258>.
3. Vorobev A.V., Hajiyeva A.B., Son E.A. Effect of a rehabilitation program on magnesium levels in women with vulvovaginal atrophy in surgical menopause. [Vliyaniye reabilitatsionnoy programmy na uroven' magniya u zhenshchin s vul'vovaginal'noj atrofiej v hirurgicheskoy menopauze]. *Journal of Medical Rehabilitation.* 2024;2(4):336–43. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2949-5873/rehabil.2024.25>.
4. Gridasova O.S., Solopova A.G., Rummyantseva E.I. et al. Current approaches to the treatment of vulvovaginal atrophy in women with gynecological and breast cancer. [Sovremennyye podhody k lecheniyu vul'vovaginal'noj atrofii u zhenshchin s ginekologicheskim rakom i rakom molochnykh zhelez]. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2025;18(2):284–293. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2025.314>.
5. Shifren J.L., Gass M.L.; NAMS Recommendations for Clinical Care of Midlife Women Working Group. The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women. *Menopause.* 2014;21(10):1038–62. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000319>.
6. Pérez-López F.R., Phillips N., Vieira-Baptista P. et al. Management of postmenopausal vulvovaginal atrophy: recommendations of the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease. *Gynecol Endocrinol.* 2021;37(8):746–52. <https://doi.org/10.1080/09513590.2021.1943346>.
7. Cucinella L., Tiranini L., Cassani C. et al. Genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: current perspectives on the role of laser therapy. *Int J Womens Health.* 2023;15:1261–82. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S414509>.
8. Walport M.J. Complement. First of two parts. *N Engl J Med.* 2001;344(14):1058–66. <https://doi.org/10.1056/NEJM200104053441406>.
9. Blom A.M. The role of complement inhibitors beyond controlling inflammation. *J Intern Med.* 2017;282(2):116–28. <https://doi.org/10.1111/joim.12606>.
10. Mastellos D.C., Hajishengallis G., Lambris J.D. A guide to complement biology, pathology and therapeutic opportunity. *Nat Rev Immunol.* 2024;24(2):118–41. <https://doi.org/10.1038/s41577-023-00926-1>.
11. de Boer E.C.W., van Mourik A.G., Jongerius I. Therapeutic lessons to be learned from the role of complement regulators as double-edged sword in health and disease. *Front Immunol.* 2020;11:578069. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.578069>.
12. Speidl W.S., Kastl S.P., Huber K., Wojta J. Complement in atherosclerosis: friend or foe? *J Thromb Haemost.* 2011;9(3):428–40. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04172.x>.
13. Muscari A., Bozzoli C., Puddu G.M. et al. Association of serum C3 levels with the risk of myocardial infarction. *Am J Med.* 1995;98(4):357–64. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)80314-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)80314-3).
14. El Khoudary S.R., Chen X., McConnell D. et al. Associations of HDL subclasses and lipid content with complement proteins over the menopause transition: The SWAN HDL ancillary study: HDL and complement proteins in women. *J Clin Lipidol.* 2022;16(5):649–57. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2022.07.015>.
15. El Khoudary S.R., Shields K.J., Chen H.Y., Matthews K.A. Menopause, complement, and hemostatic markers in women at midlife: the Study of Women's Health Across the Nation. *Atherosclerosis.* 2013;231(1):54–8. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.039>.
16. Narutytė R., Žukienė G., Bartkevičienė D. Vulvovaginal atrophy following treatment for oncogynecologic pathologies: etiology, epidemiology, diagnosis, and treatment options. *Medicina (Kaunas).* 2024;60(10):1584. <https://doi.org/10.3390/medicina60101584>.
17. Surace L., Lysenko V., Fontana A.O. et al. Complement is a central mediator of radiotherapy-induced tumor-specific immunity and clinical response. *Immunity.* 2015;42(4):767–77. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.03.009>.
18. Camon C., Garratt M., Correa S.M. Exploring the effects of estrogen deficiency and aging on organismal homeostasis during menopause. *Nat Aging.* 2024;4(12):1731–44. <https://doi.org/10.1038/s43587-024-00767-0>.
19. Michaud M., Balardy L., Moulis G. et al. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(12):877–82. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.05.009>.
20. Khan Q.J., O'Dea A.P., Sharma P. Musculoskeletal adverse events associated with adjuvant aromatase inhibitors. *J Oncol.* 2010;2010:654348. <https://doi.org/10.1155/2010/654348>.
21. Rocca W.A., Gazzuola-Rocca L., Smith C.Y. et al. Accelerated accumulation of multimorbidity after bilateral oophorectomy: a population-based cohort study. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(11):1577–89. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.08.002>.
22. Santoro N., Epperson C.N., Mathews S.B. Menopausal symptoms and their management. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44(3):497–515. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.05.001>.
23. Zhuang Y., Lyga J. Inflammaging in skin and other tissues – the roles of complement system and macrophage. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2014;13(3):153–61. <https://doi.org/10.2174/1871528113666140522112003>.
24. Wildman R.P., Colvin A.B., Powell L.H. et al. Associations of endogenous sex hormones with the vasculature in menopausal women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause.* 2008;15(3):414–21. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e318154b6f5>.
25. Soysal P., Stubbs B., Lucato P. et al. Inflammation and frailty in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2016;31:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.08.006>. Erratum in: *Ageing Res Rev.* 2017;35:364–5. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.12.007>.

## Сведения об авторах / About the authors:

**Гридасова Ольга Сергеевна / Olga S. Gridasova**, MD. E-mail: olga\_s@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1775-9923>.

**Солопова Антонина Григорьевна**, д.м.н., проф. / **Antonina G. Solopova**, MD, Dr Sci Med, Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-2386>. Scopus Author ID: 6505479504. WoS ResearcherID: Q-1385-2015.

**Хизроева Джамия Хизриевна**, д.м.н., проф. / **Jamilya Kh. Khizroeva**, Dr Sci Med, Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>. Scopus Author ID: 57194547147. WoS ResearcherID: F-8384-2017. eLibrary SPIN-code: 8225-4976.

**Бицадзе Виктория Омаровна**, д.м.н., проф., профессор ПАИ / **Victoria O. Bitsadze**, MD, Dr Sci Med, Prof., Professor RAS. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. WoS ResearcherID: F-8409-2017. eLibrary SPIN-code: 5930-0859.

**Иванов Александр Евгеньевич**, к.м.н. / **Alexander E. Ivanov**, MD, PhD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1115-3144>.

**Галкин Всеволод Николаевич**, д.м.н., проф. / **Vsevolod N. Galkin**, MD, Dr Sci Med, Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6619-6179>.

**Макацария Александр Давидович**, д.м.н., проф., академик ПАИ / **Alexander D. Makatsariya**, MD, Dr Sci Med, Prof., Academician of RAS. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Scopus Author ID: 57222220144. WoS ResearcherID: M-5660-2016. eLibrary SPIN-code: 7538-2966.