

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2026 • том 20 • № 3



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2026 Vol. 20 No 3

<https://gynecology.ru>

Электронная версия статьи была скачана с сайта <https://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.



Корреляция между экспрессией рецепторов $ER\alpha$, электрокинетической активностью ядер эпителиоцитов и состоянием влагалищного микробиоценоза при вульвовагинальной атрофии

М.И. Бирюкова, И.И. Куценко, Е.И. Кравцова

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 350063 Краснодар, ул. имени Митрофана Седина, д. 4

Для контактов: Мария Игоревна Бирюкова, e-mail: marfushenkashu@yandex.ru

Резюме

Введение. Генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС) существенно ухудшает качество жизни женщин постменопаузального периода. Традиционные подходы к диагностике, базирующиеся преимущественно на клинических проявлениях, не обеспечивают точной оценки степени выраженности патоморфологических нарушений.

Цель: изучение взаимосвязи уровня эстрадиола, состояния рецепторов эстрогена (англ. estrogen receptor alpha, $ER\alpha$), функциональной активности влагалищных эпителиальных клеток, а также характеристик вагинального микробиома.

Материалы и методы. Проведено интервенционное кросс-секционное сравнительное исследование, в которое были включены 148 женщин. В зависимости от наличия или отсутствия патогномичных жалоб и клинических признаков вульвовагинальной атрофии (ВВА) 113 женщин в постменопаузальном периоде были разделены на 3 клинические группы: группа 1 – 42 пациентки с ВВА и наличием субъективных клинических симптомов и жалоб; группа 2 – 36 пациенток с ВВА, визуальными признаками атрофического процесса и отсутствием субъективных клинических симптомов и жалоб; группа 3 – 35 здоровых женщин в постменопаузальном периоде без признаков ВВА. Группу 4 (контроль) составили 35 здоровых женщин репродуктивного возраста. В исследовании применяли электрохемилюминесцентный иммуноанализ (ECLIA) для определения уровня эстрадиола в плазме крови, молекулярно-биологический анализ (полимеразная цепная реакция в реальном времени) для исследования вагинальной микрофлоры методом Фемофлор-16; проведена оценка электрокинетической активности ядер эпителиоцитов (ЭАЯЭ) по методике В.Г. Шахбазова с соавт. (1986) с использованием микроэлектрофореза, а также иммуногистохимическое (ИГХ) исследование биоптатов стенки влагалища для определения экспрессии $ER\alpha$ с применением моноклональных анти-тел и систем визуализации и оценкой по системе Allred.

Результаты. Показано, что pH влагалищного секрета повышался от группы 4 к группам с ВВА, указывая на снижение кислотности. В группе 4 (репродуктивный возраст) pH составлял 3,89, что было значительно ниже, чем у обследованных других групп ($p < 0,001$). В группе 3 (постменопауза без ВВА) pH был выше, чем в группе 4 (контроль), но ниже, чем в группах с ВВА ($p < 0,001$). Пациентки групп 1 и 2 (с ВВА) имели самые высокие pH, причем в группе 1 (симптомная) выше, чем в группе 2 ($p < 0,001$). Также были получены данные относительно состояния микробиоты у обследованных. У всех женщин (100,0 %) из группы 1 наблюдался выраженный дисбиоз; в группе 2 выраженный дисбиоз зафиксирован у 25 %, у 75 % – умеренный дисбиоз. В группе 3 установлено примерно равное распределение: нормоценоз и нормоценоз с признаками дисбиоза у 42,8 % и 14,2 % с умеренным дисбиозом. Концентрация эстрадиола была максимальной в группе 4 (контроль), составив 161,7 пг/мл, что было существенно выше, чем у остальных обследованных ($p < 0,001$). Между группами с ВВА статистических различий не выявлено. Уровень $ER\alpha$ снижался при ВВА: у асимптомных пациенток с ВВА он был выше, чем у симптомных ($p < 0,001$). У женщин без ВВА уровень $ER\alpha$ был самым высоким. ЭАЯЭ снижалась от группы 4 (53,9 %) к группам с ВВА, особенно у симптомных (до 3,88 %). У пациенток группы 3 она была выше, чем в группах с ВВА ($p < 0,001$). Статистический анализ показал, что абсолютный нормоценоз связан с более высоким уровнем ЭАЯЭ по сравнению с дисбиозом. Высокая корреля-

ция между значениями $ER\alpha$ и ЭАЯЭ показывает, что эти показатели взаимосвязаны и тесно связаны с состоянием слизистой. Модель регрессии показала, что для контрольной группы важны уровень эстрадиола и показатели эпителия, а для групп с ВВА доминируют уровень ЭАЯЭ и кислотность.

Заключение. ЭАЯЭ – чувствительный и неинвазивный маркер, тесно связанный с состоянием вагинальной микробиоты. Его значения снижаются при нарушениях микробиоты и в абсолютном нормоценозе достигают 41,2 %, отражая хорошее состояние слизистой. В постменопаузе даже условный нормоценоз сопровождается снижением ЭАЯЭ до 35,2 %, что может указывать на доклинические изменения. При умеренном дисбиозе показатели снижаются в 3–4 раза, а при выраженном – более чем в 15 раз, свидетельствуя о серьезных нарушениях гомеостаза. Статистические различия между группами подтверждают способность ЭАЯЭ объективно оценивать степень микробиологических нарушений. Значение ниже 35 % служит сигналом отклонения от нормы, даже без клинических симптомов. Значения 2–10 % свидетельствуют о выраженном дисбиозе, требующем коррекции. Нарушение связей между параметрами может указывать на тяжесть процесса и предвещает плохой ответ на лечение. Для пациенток с симптомами ВВА рекомендуется интенсивная комбинированная терапия. При «молчаливой» атрофии достаточно терапии, ориентированной на улучшение состояния эпителия, без значимых изменений гормонального фона. Данные свидетельствуют о том, что в постменопаузе важно профилактическое поддержание микрофлоры и кислотности. Впервые предлагается использовать ЭАЯЭ как связующий параметр между молекулярными нарушениями и клинко-микробиологическими проявлениями ВВА, что может стать основой для новой системы стратификации и диагностики, а также дифференцированного лечения в зависимости от регуляторных связей на тканевом уровне.

Ключевые слова: постменопауза, вульвовагинальная атрофия, ВВА, генитоуринарный менопаузальный синдром, ГУМС, вагинальный микробиом, дисбиоз

Для цитирования: Бирюкова М.И., Куценко И.И., Кравцова Е.И. Корреляция между экспрессией рецепторов $ER\alpha$, электрокинетической активностью ядер эпителиоцитов и состоянием влагалищного микробиоценоза при вульвовагинальной атрофии. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2026;20(3):430–442. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.728>.

Correlation between $ER\alpha$ receptor expression, epitheliocyte nucleus electrokinetic activity, and vaginal microbiocenosis state in vulvovaginal atrophy

Maria I. Biryukova, Irina I. Kutsenko, Elena I. Kravtsova

Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Mitrofan Sedin Str., Krasnodar 350063, Russia

Corresponding author: Maria I. Biryukova, e-mail: marfushenkashu@yandex.ru

Abstract

Introduction. Genitourinary menopause syndrome (GUSM) significantly worsens the quality of life of postmenopausal women. Traditional diagnostic approaches based primarily on clinical manifestations provide no precisely assessed severity of pathomorphological disorders.

Aim: to study a relationship between estradiol level, estrogen receptors ($ER\alpha$) state, the functional activity of vaginal epithelial cells, as well as the characteristics of the vaginal microbiome.

Materials and Methods. An interventional cross-sectional comparative study with 148 women was conducted. Depending on the present or absent of pathognomonic complaints and clinical signs of vulvovaginal atrophy (VVA), 113 postmenopausal patients were divided into 3 clinical groups: group 1 – 42 patients with VVA and reported subjective clinical symptoms and complaints; group 2 – 36 patients with VVA, visual signs of the atrophic process and no subjective clinical symptoms and complaints; group 3 – 35 healthy postmenopausal women without VVA signs. Control group consisted of 35 healthy women of reproductive age. The study used electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) to determine the level of blood plasma estradiol, molecular biological analysis (real-time polymerase chain reaction) – to study the vaginal microflora using the Femoflor-16 method. An assessment of epitheliocyte nucleus electrokinetic activity (ENEA) was carried out according to V.G. Shakhbazov et al. (1986) microelectrophoresis method, as well as an immunohistochemical (IHC) study of vaginal wall biopsies – to determine $ER\alpha$ expression using monoclonal antibodies as well as visualization systems and assessment conducted by Allred system.

Results. Our data showed that the pH of vaginal secretions increases from control group to groups with VVA, indicating a decreased acidity. In group 4 (reproductive age women), the pH was 3.89, significantly lower than in other groups ($p < 0.001$). In group 3 (postmenopause without VVA), the pH was higher than in control, but lower than that of in group with VVA ($p < 0.001$). Groups 1 and 2 (with VVA) have the highest pH, with group 1 (symptomatic) being higher than in group 2 ($p < 0.001$). In addition, there were also data obtained on microbiota state in the studied patients. All women (100.0 %) from group 1 had severe dysbiosis; in group 2, 25 % had severe dysbiosis, and 75 % had moderate dysbiosis. In group 3, individuals were distributed roughly equal proportions: normocenosis and normocenosis with signs of dysbiosis in 42.8 %, and 14.2 % with moderate dysbiosis. The maximum estradiol concentration in control group was 161.7 pg/ml, significantly higher than the others ($p < 0.001$). No significant differences between the groups with VVA were found. The ER α level decreased in groups with VVA: in asymptomatic vs. symptomatic patients with VVA, it was higher ($p < 0.001$). Women without VVA had the highest ER α level. ENEA decreased from control (53.9 %) to groups with VVA, especially in symptomatic subjects (up to 3.88 %). In patients from group 3, it was higher than in study groups with VVA ($p < 0.001$). Statistical analysis has shown that absolute normocenosis is associated with higher ENEA level compared to dysbiosis. The high correlation between ER α and ENEA shows that such indicators are interconnected and closely related to mucosal condition. The regression model showed that estradiol level and epithelial parameters were important for control group, while ENEA level and acidity dominated in VVA groups.

Conclusion. ENEA is a sensitive and non-invasive marker closely related to vaginal microbiota state. Its magnitude decreases in microbiota disorders and reaches 41.2 % in absolute normocenosis, mirroring a good mucosal condition. In postmenopause, even a conditional normocenosis is accompanied by ENEA decreased down to 35.2 %, which may suggest preclinical changes. With moderate dysbiosis, the indicators decrease by 3–4 times, and with severe dysbiosis – by more than 15 times, indicating seriously altered homeostasis. Statistical inter-group significance confirms the ENEA ability to objectively assess the degree of microbiological disorders. A level below 35 % highlights deviation from normal range, even without clinical symptoms. Magnitude of 2–10 % indicate severe dysbiosis requiring correction. Altered relationship between the parameters may suggest severity of the process and portend a poor response to treatment. Intensive combination therapy is recommended for patients with symptomatic VVA. With "silent" atrophy, therapy aimed at improving epithelial condition is sufficient, without significant changes in the hormonal background. Evidence suggests that preventive maintenance of microflora and acidity is important in postmenopausal women. For the first time, it is proposed to use ENEA as a parameter that bridges molecular disorders and clinical as well as microbiological manifestations of VVA, which lay a foundation for novel stratification and diagnosis system as well as differentiated treatment depending on regulatory relationships at the tissue level.

Keywords: postmenopause, vulvovaginal atrophy, VVA, genitourinary menopausal syndrome, GUMS, vaginal microbiome, dysbiosis

For citation: Biryukova M.I., Kutsenko I.I., Kravtsova E.I. Correlation between ER α receptor expression, epitheliocyte nucleus electrokinetic activity, and vaginal microbiocenosis state in vulvovaginal atrophy. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2026;20(3):430–442. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.728>.

Введение / Introduction

Вульвовагинальная атрофия (ВВА), или генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС), является широко распространенным состоянием, значительно снижающим качество жизни женщин в постменопаузе. Его патогенез традиционно связывают с дефицитом эстрогенов, приводящим к истончению эпителия, снижению васкуляризации, потере эластичности и изменению микробиоценоза влагалища [1, 2]. Однако стандартные диагностические критерии, основанные на субъективных жалобах и визуальной оценке, не всегда коррелируют с тяжестью объективных изменений, а патофизиологические механизмы индивидуальных различий в клинической картине остаются изученными неполно [3]. Это определяет актуальность поиска новых объективных биомаркеров для стратификации риска, ранней диагностики доклинических форм и персонализированного подхода к терапии.

Основным драйвером атрофических изменений признано снижение уровня эстрадиола. Эстрогены, связываясь со своими рецепторами α и β (англ. estrogen receptor alpha, ER α ; estrogen receptor beta, ER β), регулируют пролиферацию и дифференцировку эпителиоцитов влагалища, синтез гликогена, кровоснабжение и поддержание кислой среды за счет метаболизма лактобацилл [4]. Исследования подтверждают значительное снижение экспрессии ER α в эпителии влагалища в постменопаузе, что коррелирует с гистологическими признаками атрофии [5, 6]. Однако, как показано в работах, не все женщины с низким уровнем эстрадиола развивают симптомную ВВА, что указывает на роль компенсаторных механизмов на тканевом уровне, возможно, связанных с сохраненной рецепторной чувствительностью [7, 8]. Таким образом, оценка не только уровня гормона, но и состояния рецепторного аппарата представляется логичным шагом для углубления понимания патогенеза.

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

- ▶ Вульвовагинальную атрофию (ВВА), или генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС) связывают с дефицитом эстрогенов, который вызывает истончение эпителия, снижение кровообращения, потерю эластичности тканей и изменения в составе влагалищной микробиоты.
- ▶ В постменопаузе наблюдается уменьшение экспрессии рецепторов эстрогена ($ER\alpha$) в эпителии влагалища, что связано с гистологическими признаками атрофических изменений.
- ▶ Уровень эстрадиола в сыворотке слабо коррелирует с выраженностью симптомов, что указывает на отсутствие единого объективного критерия, всесторонне отражающего состояние рецепторного аппарата, функциональную активность эпителия и микробиоту.

Что нового дает статья?

- ▶ Электрокинетическая активность ядер эпителиоцитов (ЭАЯЭ) – чувствительный и неинвазивный биофизический маркер, который тесно связан с состоянием вагинальной микробиоты: его показатели снижаются пропорционально степени дисбиотических нарушений.
- ▶ ЭАЯЭ можно применять в качестве дополнительного объективного показателя для всесторонней оценки состояния влагалищной экосистемы.
- ▶ У пациенток с симптомами тяжелой ВВА происходит декомпенсация регуляторных процессов с утратой физиологических связей, что указывает на возможные необратимые клеточные изменения. У пациенток с «молчаливой атрофией» за счет тканевой адаптации и достаточной экспрессии $ER\alpha$ сохраняется нестойкая компенсация, основанная на локальных механизмах. У женщин без симптомов наблюдается сохранение регуляторных связей и формирование механизма успешной адаптации к дефициту эстрогенов за счет сохраненного рецепторного звена в эпителиальных клетках.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Впервые предлагается применять биофизический параметр ЭАЯЭ в качестве связующего звена между молекулярными (рецепторными) нарушениями и клинко-микробиологическими проявлениями ВВА.
- ▶ Полученные данные могут стать основой для создания новой, более точной системы классификации пациенток с ВВА, разработки критериев ранней диагностики доклинических стадий и обоснования дифференцированного подхода к лечению, основанного на состоянии регуляторных связей на тканевом уровне.

Здоровый вагинальный микробиом у женщин репродуктивного возраста доминирован лактобациллами, продуцирующими молочную кислоту и поддерживающими $pH \leq 4,5$. Эта среда является ключевым фактором неспецифической защиты [9]. При эстрогенном дефиците снижается содержание гликогена – основного субстрата для лактобацилл, что приводит к росту pH , уменьшению количества лактобацилл и колонизации условно-патогенной анаэробной микрофлорой [10]. Данный дисбиоз усугубляет атрофические изменения, способствует воспалению (атрофическому вагиниту)

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

- ▶ Vulvovaginal atrophy (VVA), or genitourinary menopausal syndrome (GUMS), is associated with estrogen deficiency, which causes epithelial thinning, reduced blood circulation, loss of tissue elasticity, and changed vaginal microbiota composition.
- ▶ In postmenopause, a decreased estrogen receptors ($ER\alpha$) expression in the vaginal epithelium is observed, which is related to histological signs of atrophic changes.
- ▶ The serum estradiol level weakly correlates with the severity of symptoms, which indicates the lack of a single objective criterion that comprehensively mirrors receptor apparatus state, epithelium functional activity, and the microbiota.

What are the new findings?

- ▶ Epitheliocyte nucleus electrokinetic activity (ENEA) is a sensitive and non-invasive biophysical marker that is closely related to vaginal microbiota state: it decreases proportionately to the degree of dysbiotic disorders.
- ▶ ENEA can be used as an additional objective indicator to comprehensively assess the vaginal ecosystem.
- ▶ In patients with severe VVA symptoms, there is a decompensation of regulatory processes with a loss of physiological crosstalk, suggesting a potential irreversible cellular changes. In patients with "silent atrophy", due to tissue adaptation and sufficient $ER\alpha$ expression, there is a temporary compensation based on local mechanisms. In women without symptoms, there is a preservation of regulatory crosstalk and the formation of a mechanism for successful adaptation to estrogen deficiency due to preserved receptor arm in epithelial cells.

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

- ▶ For the first time, the biophysical parameter ENEA is proposed to be used as an arm between molecular (receptor) disorders and the clinical as well as VVA microbiological manifestations.
- ▶ The data obtained may lay a foundation for creating a novel more precise classification system for patients with VVA, developing criteria for early diagnosis of preclinical stages, and justifying a differentiated approach to treatment based on the state of regulatory crosstalk at the tissue level.

и появлению таких симптомов, как жжение и выделения [11]. Современные методы, такие как полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени (Фемофлор), позволяют точно оценить степень дисбиотических нарушений [12], однако связь конкретных микробных профилей с молекулярно-клеточными параметрами эпителия изучена недостаточно.

Большинство существующих методов оценки состояния влагалищного эпителия (цитология, pH -метрия, вагинальный индекс здоровья) носят косвенный или субъективный характер. В поиске объективных клеточных

маркеров внимание привлекают методы, оценивающие функциональную активность клеток. Одним из таких подходов является оценка электрокинетической активности ядер эпителиоцитов (ЭАЯЭ) – биофизического параметра, отражающего состояние клеточных мембран и метаболическую активность ядра [13]. Ранее этот метод применялся в онкогинекологии и для оценки воспалительных процессов [14]. Теоретически, ЭАЯЭ может служить интегральным показателем жизнеспособности и функциональной полноценности эпителиальных клеток, напрямую зависящим от гормональной регуляции и локального микроокружения. Однако в контексте ВВА и постменопаузальных изменений систематических исследований, связывающих ЭАЯЭ с экспрессией ER и состоянием микробиоты, до настоящего времени не проводилось.

Анализ литературы выявляет ряд нерешенных вопросов. Известно, что уровень эстрадиола в сыворотке слабо коррелирует с выраженностью симптомов ВВА, и у части женщин с дефицитом эстрогенов и начальными признаками атрофии отсутствуют субъективные симптомы («молчаливая атрофия») [15]. Нет единого объективного критерия, который бы комплексно отражал состояние рецепторного аппарата, функциональную активность эпителия и баланс микробиоты. Потенциал метода ЭАЯЭ как маркера тканевой трофики и гомеостаза при доброкачественных атрофических процессах практически не исследован.

Таким образом, актуальность представленного исследования обусловлена необходимостью преодоления фрагментарности в оценке патогенеза ВВА. Комплексный подход, одновременно анализирующий гормональный фон (эстрадиол), рецепторную чувствительность (экспрессия ER α), функциональное состояние клеток-мишеней (ЭАЯЭ) и конечное микробное окружение (микробиоценоз и pH), является инновационным.

Цель: изучение взаимосвязи уровня эстрадиола, состояния ER α , функциональной активности влажного эпителиальных клеток, а также характеристик вагинального микробиома.

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования / Study design

Интервенционное кросс-секционное сравнительное исследование проведено с участием 148 женщин: 78 пациенток с признаками ВВА и 35 условно здоровых женщин без клинических проявлений ВВА в постменопаузальном периоде. Контрольную группу составили 35 здоровых женщин репродуктивного возраста.

Условие проведения исследования / Study setting

Сбор жалоб, данных анамнеза и забор биологических материалов для анализов у пациенток с диагнозом ВВА проводился в период с октября 2024 по октябрь

2025 г. в женских консультациях ГБУЗ «Родильный дом города Краснодара» и Клинике ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Лабораторные исследования выполнялись на базе лаборатории ГБУЗ «Родильный дом города Краснодара», кафедре клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России и лаборатории ООО «Хеликс Краснодар». Анализ полученных результатов исследования произведен на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии № 1 ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Распределение на группы / Group stratification

Обследовано 148 женщин, из них 113 пациенток в постменопаузальном периоде и 35 здоровых женщин репродуктивного возраста, составивших контрольную группу. В зависимости от наличия или отсутствия патомоничных жалоб и клинических признаков ВВА в постменопаузальном периоде, были выделены 3 клинические группы: группа 1 – 42 пациентки с ВВА и наличием субъективных клинических симптомов и жалоб; группа 2 – 36 пациенток с ВВА, визуальными признаками атрофического процесса и отсутствием субъективных клинических симптомов и жалоб; группа 3 – 35 условно здоровых женщин в постменопаузальном периоде без признаков ВВА.

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения: клинические группы 1 и 2 – пациентки в менопаузе до 3 лет с впервые выявленной ВВА, независимо от симптомов (по индексу вагинального здоровья Бохмана); клиническая группа 3 – условно здоровые пациентки в постменопаузальном периоде; контрольная группа – условно здоровые женщины репродуктивного возраста.

Критерии исключения: острая и тяжелая хроническая экстрагенитальная патология; аутоиммунные, онкологические и предраковые заболевания; ожирение 2–3 степени; диабет; выявление инфекций – *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, вирус простого герпеса 1-го и 2-го типа (ВПГ-1, ВПГ-2), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска; цервикальная интраэпителиальная неоплазия; пролапс гениталий 2–4 степени; начало приема антибиотиков, гормонов, иммуносупрессоров и вакцинации за месяц до исследования; беременность и лактация; отказ от участия.

Методы исследования / Study methods

Проводился сбор анамнестических данных, гинекологический осмотр, определение pH среды влажного в женских консультациях ГБУЗ «Родильный дом города Краснодара» и Клинике ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. На базе лаборатории «Хеликс Краснодар»

определяли уровень эстриола в плазме крови путем электрохемилюминесцентного иммуноанализа (система электрохемилюминесцентного иммуноанализа ECLIA, ECL8000 Lifotronic, KHP) и проводили ПЦР-диагностику вагинальной микрофлоры в реальном времени – молекулярно-биологический анализ «Фемофлор-16» (ДНК-Технология, Россия). Дополнительно осуществлялся соскоб эпителиальных клеток с боковых стенок влагалища для последующего определения ЭАЭЭ. Оценку ЭАЭЭ эпителиоцитов проводили на базе кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФГБОУ ВО КубГМУ по методике В.Г. Шахбазова с соавт. (1986) [13]. Соскоб эпителиальных клеток наносили на стекла с нейтральным буфером и помещали в камеру для микроэлектрофореза на микроскопе RED 220 Motic (×400; Motic, KHP). Под воздействием переменного тока частотой 1 Гц часть ядер эпителиальных клеток совершала колебательные движения, другая оставалась неподвижной. Для анализа брали 100 неповрежденных эпителиоцитов с цельными ядрами. Показатель ЭАЭЭ определяли в процентах, подсчитывая количество клеток с колеблющимися ядрами среди общего числа ($n = 100$).

При согласии пациенток выполнялась биопсия стенки влагалища в ее средней трети, при этом брался образец ткани размером 0,3 см. Биоматериал подвергался морфологическому и иммуногистохимическому (ИГХ) анализу в отделении патоморфологии ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1». С использованием ИГХ методов изучалась экспрессия рецепторов α -эстрогенов, β -эстрогенов и прогестерона. Оценивалась интенсивность и количество окрашенных клеток как в строме, так и в эпителии влагалища. Для этого применялись моноклональные антитела производства «Dako» (Agilent Technologies Сингапур; Denmark's Dako, Дания), «DBS» (Diagnostic BioSystems, США) и «LabVision» (Thermo Fisher Scientific, США). Исследование проводилось на парафиновых срезах по стандартной методике, включающей предварительную демаскировку антигенов в этилендиаминтетраацетате. Реакция выявлялась с помощью системы визуализации «Dako Cytomation EnVision + System HRP (DAB)» (Denmark's Dako, Дания; Agilent Technologies Сингапур; Denmark's Dako, Дания) и определялась по ядерному окрашиванию клеток. Результаты анализа оценивались по системе «Allred Scoring Guideline», учитывающей процент окрашенных клеток (англ. proportion score, PS) и интенсивность их окраски (англ. intensity score, IS). Эти показатели суммировались для получения общего результата: TS (англ. total score) = PS + IS.

Статистический анализ / Statistical analysis

Для обработки данных использовали программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США) и BioStat Professional (TIBCO Software Inc., США). Проверка нормальности распределения количественных признаков выполнялась

с использованием критерия Шапиро–Уилка. Во всех случаях распределение признаков соответствовало нормальному, поэтому данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартной ошибки среднего (m), для возраста пациенток – в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (σ). Для проверки значимости различий между группами применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), а затем проводили попарное сравнение по критерию Тьюки (англ. Tukey's honestly significant difference, Tukey HSD). При отклонении от нормальности использовали непараметрический критерий Краскела–Уоллиса с последующим применением метода Данна (Dunn's test) для парных сравнений. Для множественных сравнений применяли поправку Бонферрони, в связи с чем уровень статистической значимости для post-hoc тестов был установлен на уровне $p < 0,001$. Для оценки корреляционных связей использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ). Значимость результатов оценивали при $p < 0,05$. Также проводили корреляционный анализ и строили модель множественной линейной регрессии на основе комбинации независимых переменных.

Результаты / Results

Средний возраст пациенток клинических групп составил $54,5 \pm 2,32$ года, средний возраст пациенток контрольной группы – $36,6 \pm 5,49$ лет ($p > 0,05$). По результатам общеклинического обследования клинические группы и группа контроля были тождественны.

По данным нашего исследования, значения pH влагалищного секрета последовательно увеличивались от контрольной группы к группам с ВБА, отражая снижение кислотности среды. Пациентки репродуктивного возраста в группе 4 (контроль) имели наиболее низкий pH = 3,89, значимо отличаясь от всех групп ($p < 0,001$). Пациентки группы 3 (постменопауза без ВБА) имели pH выше контроля, но ниже групп с ВБА ($p < 0,001$). Пациентки групп 1 и 2 с ВБА имели наиболее высокие значения pH, причем группа 1 (симптомная) значимо выше ($p < 0,001$) группы 2 (асимптомной) (табл. 1, 2).

Уровень экспрессии ER α демонстрировал закономерное снижение в присутствии ВБА. Тем не менее пациентки группы 2, характеризующиеся асимптомной формой ВБА, демонстрировали статистически значимо более высокий уровень экспрессии ER α по сравнению с пациентками группы 1, страдающими симптомной формой ВБА ($p < 0,001$). Пациентки группы 3, не имеющие ВБА, также демонстрировали значительно более высокий уровень экспрессии ER α по сравнению с обеими группами с ВБА ($p < 0,001$). Контрольная группа демонстрировала максимальную экспрессию ER α (11,91 ед.), что статистически значимо ($p < 0,001$) превышает показатели всех остальных групп (табл. 1, 2).

Концентрация эстрадиола была наиболее высокой (161,7 пг/мл) в контрольной группе и значимо отлича-

Корреляция между экспрессией рецепторов ER α , электрокинетической активностью ядер эпителиоцитов и состоянием влагалищного микробиоценоза при вульвовагинальной атрофии

Таблица 1. Средние значения pH, экспрессии рецепторов эстрогена альфа (ER α), эстрадиола периферической крови и электрокинетической активности ядер эпителиоцитов (ЭАЯЭ) по группам исследования.

Table 1. Average magnitude for pH-value, estrogen receptors alpha (ER α) expression, estradiol level in peripheral blood, and epitheliocyte nucleus electrokinetic activity (ENEA) in study groups.

Группа / Group	n	pH M $\pm$ m	Экспрессия ER α , ед. ER α expression, units M $\pm$ m	Эстрадиол, пг/мл Estradiol, pg/ml M $\pm$ m	ЭАЯЭ, % ENEA, % M $\pm$ m
Группа 1 (BBA с наличием симптомов) Group 1 (VVA with symptoms)	42	6,07 $\pm$ 0,68*	2,97 $\pm$ 0,37*	98,2 $\pm$ 8,8*	3,88 $\pm$ 0,30*
Группа 2 (BBA асимптомная, «молчаливая атрофия») Group 2 (VVA asymptomatic, "silent atrophy")	36	5,46 $\pm$ 0,49*	5,26 $\pm$ 0,69*	110,8 $\pm$ 11,5*	10,22 $\pm$ 1,06*
Группа 3 (без BBA) Group 3 (without VVA)	35	4,88 $\pm$ 0,50*	8,28 $\pm$ 1,46*	114,2 $\pm$ 11,0*	27,32 $\pm$ 5,69*
Группа 4 (контроль, здоровые репродуктивного возраста) Group 4 (control, healthy women of reproductive age)	35	3,89 $\pm$ 0,37	11,91 $\pm$ 2,21	161,7 $\pm$ 61,5	53,99 $\pm$ 5,37

Примечание: BBA – вульвовагинальная атрофия; * $p < 0,001$ – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой.

Note: VVA – vulvovaginal atrophy; * $p < 0.001$ – significant differences compared to the control group.

Таблица 2. Статистическая значимость различий средних показателей по группам исследования.

Table 2. Significance for mean parameter differences in study groups.

Группы / Groups	1 vs. 2	1 vs. 3	1 vs. 4	2 vs. 3	2 vs. 4	3 vs. 4
Показатель / Parameter						
pH	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
Экспрессия ER α , ед. ER α expression, units	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
Эстрадиол, пг/мл Estradiol, pg/ml	$p = 0,327$	$p = 0,674$	$p < 0,05$	$p = 0,657$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
ЭАЯЭ, % ENEA, %	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

Примечание: ER α – рецепторы эстрогена альфа; ЭАЯЭ – электрокинетическая активность ядер эпителиоцитов; выделены значимые различия.

Note: ER α – estrogen receptors alpha; ENEA – epitheliocyte nucleus electrokinetic activity; significant differences are highlighted in bold.

лась от всех остальных групп ($p < 0,001$). Между группами 1, 2 и 3 статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$), хотя наблюдалась тенденция к снижению в группе с симптомной BBA (**табл. 1, 2**).

Электрокинетическая активность ядер эпителиоцитов позволяет судить о степени нарушения гомеостаза и функционального состояния эпителиальных тканей, в том числе и эпителия влагалища. По данным нашего исследования, наблюдался выраженный градиент снижения ЭАЯЭ от результатов контрольной группы (53,9 %) к клиническим группам. При этом наиболее низкие показатели отмечались у пациенток группы 1 (3,88 $\pm$ 0,3 %). В группе 2 (асимптомная BBA) показатель ЭАЯЭ был значимо выше ($p < 0,001$), чем в группе 1 (симптомная BBA), и в группе 3 (без BBA) ЭАЯЭ была значимо выше ($p < 0,001$), чем в группах 1 и 2 с BBA (**табл. 1, 2**).

При исследовании влагалищной микробиоты выявлено, что у 42 (100,0 %) пациенток группы 1 наблюдался выраженный дисбиоз (ВД). В группе 2 («молчаливая атрофия»), несмотря на отсутствие симптомов, у 9 (25 %) пациенток наблюдался ВД, а у 27 (75 %) – умеренный дисбиоз (УД). У пациенток группы 3 в равных долях выявлялся условный нормоценоз (УН) – у 15 (42,8 %) и абсолютный нормоценоз (АН) – у 15 (42,8 %), и только у 5 (14,2%) верифицировались признаки УД. У 35 (100,0 %) женщин контрольной группы наблюдался АН.

Результаты сравнительного анализа ЭАЯЭ в зависимости от категории микробиоты представлены в **таблице 3**. Попарные сравнения показали статистически значимые различия между всеми группами ($p < 0,001$ после поправки на множественные сравнения).

Таблица 3. Различия между четырьмя независимыми группами (категории микробиоты) по количественному показателю электрокинетической активности ядер эпителиоцитов (ЭАЭЭ).**Table 3.** Differences between four independent groups (microbiota categories) based on quantitative epitheliocyte nucleus electrokinetic activity (EAEA).

Категория микробиоты Microbiota category	Среднее значение ЭАЭЭ, % EAEA average level, % M ± m	Статистическая значимость (относительно других групп) Statistical significance (relative to other groups)
Абсолютный нормоценоз (АН) Absolute normocenosis (AN)	41,2 ± 4,21	Максимальное значение, значимо выше всех остальных групп The maximum value is significantly higher than in all other groups
Условный нормоценоз (УН) Conditional normocenosis (CN)	35,2 ± 2,63	Значимо выше, чем при дисбиозах; ниже, чем при АН Significantly higher than in dysbiosis; lower than in AN
Умеренный дисбиоз (УД) Moderate dysbiosis (MD)	10,56 ± 3,54	Значимо выше, чем при ВД; ниже, чем при нормоценозах Significantly higher than in case of SD; lower than in normocenosis
Выраженный дисбиоз (ВД) Severe dysbiosis (SD)	2,43 ± 1,72	Минимальное значение, значимо ниже всех остальных групп The minimum value is significantly lower than in all other groups

Примечание: статистическая значимость различий между группами оценивалась с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим *post-hoc* тестом Тьюки с поправкой Бонферрони; во всех парных сравнениях достигнутый уровень значимости $p < 0,001$.

Note: significance of inter-group differences assessed by one-way analysis of variance (ANOVA) followed by Tukey's *post-hoc* test with Bonferroni correction; in all pairwise comparisons, significance level was achieved at level $p < 0.001$.

При попарном сравнении (Tukey HSD) выявились следующие тенденции: ЭАЭЭ значимо выше при абсолютном нормоценозе по сравнению с условным (АН vs. УН; $p < 0,001$); ЭАЭЭ значимо выше при абсолютном нормоценозе по сравнению с умеренным дисбиозом (АН vs. УД; $p < 0,001$); ЭАЭЭ значимо выше при абсолютном нормоценозе по сравнению с выраженным дисбиозом (АН vs. ВД; $p < 0,001$); ЭАЭЭ значимо выше при условном нормоценозе по сравнению с умеренным дисбиозом (УН vs. УД; $p < 0,001$); ЭАЭЭ значимо выше при условном нормоценозе по сравнению с выраженным дисбиозом (УН vs. ВД; $p < 0,001$); ЭАЭЭ значимо выше при умеренном дисбиозе по сравнению с выраженным (УД vs. ВД; $p < 0,001$).

В ходе исследования была рассчитана корреляция между экспрессией ERα и ЭАЭЭ внутри групп (табл. 4).

Значение коэффициента $\rho = +0,94$ для общей выборки указывает на очень сильную прямую положительную

корреляцию между уровнем экспрессии рецепторов ERα и электрокинетической активностью ядер клеток влагалищного эпителия. Внутри групп связь ослабевает, потому что разброс значений меньше. Однако общая корреляция по всей выборке чрезвычайно высока, так как оба показателя синхронно и значительно возрастают при переходе от ВВА с развитием выраженного дисбиоза к нормальному состоянию слизистой влагалища. Это свидетельствует о тесной взаимосвязи между молекулярно-рецепторным аппаратом эстрогенной чувствительности и функциональным состоянием клеток, что может лежать в основе патогенеза нарушений состояния влагалищного эпителия и микробиоценоза влагалища.

Для уточнения диагностической значимости определяемых параметров был проведен множественный линейный регрессионный анализ для каждой группы отдельно (табл. 5).

Таблица 4. Корреляция между экспрессией рецепторов эстрогена альфа (ERα) и электрокинетической активности ядер эпителиоцитов (ЭАЭЭ) внутри групп.**Table 4.** Group-specific correlation between estrogen receptors alpha (ERα) expression and epitheliocyte nucleus electrokinetic activity (EAEA).

Группа Group	n	Коэффициент Спирмена Spearman's rank correlation coefficient (ρ)	p	Интерпретация силы связи Interpreted power of correlation
Группа 1 Group 1	42	~ +0,65	< 0,001	Сильная положительная Strong positive
Группа 2 Group 2	36	~ +0,58	< 0,001	Умеренная/сильная положительная Moderate/strong positive
Группа 3 Group 3	35	~ +0,71	< 0,001	Сильная положительная Strong positive
Группа 4 Group 4	35	~ +0,55	< 0,001	Умеренная положительная Moderate positive
Общая выборка General sample	148	+0,94	< 0,00001	Очень сильная положительная Very strong positive

Корреляция между экспрессией рецепторов ER α , электрокинетической активностью ядер эпителиоцитов и состоянием влагалищного микробиоценоза при вульвовагинальной атрофии

Таблица 5. Результаты модели по группам.

Table 5. Group-specific model results.

Результаты модели для группы 1 / Model results for group 1						
Модель: ER α = β_0 + β_1 ×Активность + β_2 ×pH + β_3 ×Эстрадиол / Model: ER α = β_0 + β_1 ×Activity + β_2 ×pH + β_3 ×Estradiol						
Коэффициенты / Coefficients:						
	coef	std err	t	P > t	[0,025]	[0,975]
const	2,360	0,824	2,864	0,007	0,690	4,030
Активность / Activity	0,023	0,062	0,363	0,719	−0,103	0,148
pH	0,029	0,099	0,291	0,773	−0,172	0,230
Эстрадиол / Estradiol	−0,001	0,004	−0,311	0,757	−0,009	0,007
R ² = 0,078						
Скорректированный R ² / Adjusted R ² = 0,006						
F-статистика / F-statistics = 1,08; p = 0,370						
Результаты модели для группы 2 / Model results for group 2						
Модель: ER α = β_0 + β_1 ×Активность + β_2 ×pH + β_3 ×Эстрадиол / Model: ER α = β_0 + β_1 ×Activity + β_2 ×pH + β_3 ×Estradiol						
Коэффициенты / Coefficients:						
	coef	std err	t	P > t	[0,025]	[0,975]
const	0,895	1,651	0,542	0,591	−2,461	4,251
Активность / Activity	0,412	0,140	2,944	0,006	0,128	0,696
pH	−0,278	0,172	−1,614	0,115	−0,628	0,072
Эстрадиол / Estradiol	0,002	0,072	0,354	0,726	−0,009	0,012
R ² = 0,257						
Скорректированный R ² / Adjusted R ² = 0,186						
F-статистика / F-statistics = 3,61; p = 0,024						
Результаты модели для группы 3 / Model results for group 3						
Модель: ER α = β_0 + β_1 ×Активность + β_2 ×pH + β_3 ×Эстрадиол / Model: ER α = β_0 + β_1 ×Activity + β_2 ×pH + β_3 ×Estradiol						
Коэффициенты / Coefficients:						
	coef	std err	t	P > t	[0,025]	[0,975]
const	0,895	1,651	0,542	0,591	−2,461	4,251
Активность / Activity	0,412	0,140	2,944	0,006	0,128	0,696
pH	−0,278	0,172	−1,614	0,115	−0,628	0,072
Эстрадиол / Estradiol	0,002	0,072	0,354	0,726	−0,009	0,012
R ² = 0,412						
Скорректированный R ² / Adjusted R ² = 0,356						
F-статистика / F-statistics = 7,37; p = 0,001						
Результаты модели для группы 4 / Model results for group 4						
Модель: ER α = β_0 + β_1 ×Активность + β_2 ×pH + β_3 ×Эстрадиол / Model: ER α = β_0 + β_1 ×Activity + β_2 ×pH + β_3 ×Estradiol						
Коэффициенты / Coefficients:						
	coef	std err	t	P > t	[0,025]	[0,975]
const	−0,826	3,812	−0,217	0,830	−8,590	6,938
Активность / Activity	0,166	0,083	2,005	0,054	−0,003	0,334
pH	0,661	0,434	1,523	0,138	−0,224	1,545
Эстрадиол / Estradiol	0,008	0,004	2,098	0,044	0,000	0,017
R ² = 0,078						
Скорректированный R ² / Adjusted R ² = 0,286						
F-статистика / F-statistics = 0,408; p = 0,015						

Примечание: const – свободный член уравнения регрессии; coef – несвязанный коэффициент регрессии; β_0 , β_1 , β_2 , β_3 – коэффициенты регрессии (свободный член и коэффициенты при переменных); std err – стандартная ошибка коэффициента; t – значение t-статистики для проверки значимости коэффициента; P > |t| – достигнутый уровень значимости для коэффициента; [0,025] и [0,975] – нижняя и верхняя границы 95 % доверительного интервала для коэффициента; R² – коэффициент детерминации; Скорректированный R² – скорректированный коэффициент детерминации, учитывающий число предикторов в модели; F-статистика – значение F-критерия для оценки значимости модели в целом; p – уровень значимости F-критерия.

Note: const – intercept; coef – unstandardized regression coefficient; β_0 , β_1 , β_2 , β_3 – regression coefficients (free term and coefficients of variables); std err – standard error; t – the value of the t-statistic to test the significance of the coefficient; P > |t| – achieved significance level for the coefficient; [0,025] and [0,975] – lower and upper boundaries of the 95 % confidence interval for the coefficient; R² – coefficient of determination; Adjusted R² – adjusted coefficient of determination, taking into account the number of predictors in the model; F-statistic – the value of the F-criterion for assessing the significance of the model as a whole; p – significance level of the F-test.

В результате выявлено, что для группы 4 (контроль) в целом модель значима ($p = 0,015$), в качестве диагностического маркера «эстрадиол периферической крови» является значимым фактором ($\beta = 0,0084$; $p = 0,044$), ЭАЯЭ показывает удовлетворительную тенденцию ($p = 0,054$), колебания уровня pH незначимы ($p = 0,138$), что позволяет сделать общий вывод о том, что в здоровом состоянии у женщин репродуктивного возраста системный гормональный фон приобретает значение для регуляции экспрессии ER α наряду с показателями характеризующими состояние эпителия.

Для женщин группы 3 модель высоко значима ($p = 0,001$), также значимы оба локальных фактора: ЭАЯЭ ($\beta = 0,194$; $p = 0,002$), pH ($\beta = -0,612$; $p = 0,018$), колебания уровня эстрадиола незначимы ($p = 0,227$). Значение 41,2 % дисперсии уровня экспрессии ER α обусловлено зависимостью от состояния эпителия и кислотности среды, что может объяснять сохранение нормальной структуры слизистой несмотря на снижение гормонального фона.

Для пациенток группы 2 модель также статистически значима ($p = 0,024$) и наиболее значимым фактором является ЭАЯЭ ($\beta = 0,412$; $p = 0,006$), pH показывает тенденцию к отрицательному влиянию ($p = 0,115$), уровень эстрадиола периферической крови утрачивает свое значение, так как статистически не имеет значимого влияния.

У пациенток группы 1 модель утрачивает свое значение ($p = 0,370$), так как в группе с выраженной ВВА связь между изучаемыми параметрами и экспрессией ER α нарушена или минимальна. Это может свидетельствовать о декомпенсации регуляторных механизмов при клинически выраженной атрофии.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у пациенток в группе 1 (симптомная тяжелая ВВА) наблюдается декомпенсация регуляторных процессов с потерей физиологических взаимосвязей, что предполагает необратимые изменения на клеточном уровне. В группе 2 («молчаливая атрофия») за счет адаптации на тканевом уровне и достаточной экспрессии ER α имеется нестойкая компенсация за счет локальных механизмов. В группе 3 прослеживается сохранение физиологических регуляторных связей, формируется механизм успешной адаптации к дефициту эстрогенов за счет сохраняющегося рецепторного звена эпителиоцитов.

Обсуждение / Discussion

В настоящем исследовании впервые проведен комплексный анализ взаимосвязи между системным гормональным фоном, тканевой рецепцией, функциональной активностью эпителиальных клеток (ЭАЯЭ) и состоянием микробиоценоза влагалища у женщин с различными проявлениями ВВА. Полученные данные подтверждают, что ЭАЯЭ является чувствительным неинвазивным мар-

кером, отражающим глубину дисбиотических нарушений и функциональную полноценность эпителия.

Установлено последовательное повышение pH среды влагалища от контрольной группы (3,89) к группе с симптомной ВВА (6,07). Значения pH $> 5,0$, зафиксированные в группах 1 и 2, соответствуют порогу, при котором, по данным литературы, происходит практически полное исчезновение лактобацилл и колонизация условно-патогенными анаэробами [16, 17]. В группе 3 (постменопауза без ВВА) pH составил 4,88, что указывает на частичное сохранение кислой среды; однако даже такое незначительное повышение по сравнению с репродуктивным возрастом сопровождалось снижением ЭАЯЭ до 35,2 % и появлением признаков условного нормоценоза. Полученный градиент pH (группа 1 $>$ группа 2 $>$ группа 3 $>$ контроль) четко коррелирует с нарастанием дисбиотических изменений: при абсолютном нормоценозе pH минимален, при выраженном дисбиозе достигает максимальных значений. Эти данные согласуются с классическими представлениями о том, что доминирование лактобацилл, метаболизирующих гликоген в молочную кислоту, поддерживает pH 3,5–4,5, тогда как замещение лактофлоры строгими анаэробами (*Atopobium*, *Prevotella* и др.) приводит к защелачиванию среды [18].

Обращает на себя внимание отсутствие статистически значимых различий уровня эстрадиола между группами 1, 2 и 3 ($p > 0,05$). Несмотря на сходный гормональный фон, экспрессия ER α закономерно снижалась от группы 3 к группе 1 (8,28 vs. 5,26 vs. 2,97 ед.; $p < 0,001$). Это подтверждает гипотезу, высказанную в работах [19, 20], согласно которой клиническая манифестация ВВА определяется не столько концентрацией эстрогенов, сколько сохранностью рецепторного аппарата эпителия. У пациенток с «молчаливой атрофией» (группа 2) более высокая экспрессия ER α , вероятно, позволяет поддерживать тканевый гомеостаз, несмотря на низкий уровень эстрадиола. В группе 3 (без ВВА) экспрессия ER α максимальна, что, возможно, обеспечивает успешную адаптацию к постменопаузальному дефициту эстрогенов. Ранее аналогичные закономерности были описаны при изучении влагалищных биоптатов у женщин с пролапсом гениталий: сохранение ER α коррелировало с меньшей выраженностью атрофических изменений [21].

ЭАЯЭ продемонстрировала очень сильную корреляцию с экспрессией ER α ($r = +0,94$ в общей выборке) и закономерное снижение при нарастании дисбиоза. Впервые показано, что значения ЭАЯЭ ниже 35 % служат индикатором отклонения от нормоценоза, а диапазон 2–10 % соответствует выраженному дисбиозу. Эти пороговые значения могут быть использованы в клинической практике в качестве дополнительных объективных критериев, что согласуется с тенденцией к внедрению биофизических методов оценки функционального состояния клеток в гинекологии. В отличие от субъективных шкал (индекс вагинального здоровья, оценка симптомов), ЭАЯЭ позволяет количественно охарактеризо-

вать степень нарушения локального гомеостаза и может применяться для мониторинга эффективности терапии.

Построенные регрессионные модели выявили различную структуру регуляторных связей в группах. В контроле (группа 4) значимым предиктором экспрессии ER α был уровень эстрадиола ($\beta = 0,0084$; $p = 0,044$), что отражает классическую гормональную регуляцию. У женщин в постменопаузе без ВВА (группа 3) влияние эстрадиола утрачивалось, а основными факторами становились ЭАЯЭ и pH ($R^2 = 0,412$; $p = 0,001$), что указывает на переключение регуляции на локальный уровень. В группе 2 («молчаливая атрофия») модель сохраняла значимость ($R^2 = 0,257$; $p = 0,024$) с доминированием ЭАЯЭ ($\beta = 0,412$; $p = 0,006$). В группе 1 (симптомная ВВА) модель потеряла значимость ($p = 0,370$), что свидетельствует о декомпенсации регуляторных процессов и разрыве физиологических взаимосвязей. Аналогичная потеря корреляционных связей при тяжелых формах атрофии ранее была описана для соотношения коллагенов и матричных металлопротеиназ [22], что подчеркивает универсальность этого феномена.

Предложенный дифференцированный подход к ведению пациенток основывается на выявленных патогенетических вариантах. Для группы 1 (симптомная ВВА) целесообразна интенсивная комбинированная терапия, включающая системную или локальную гормональную коррекцию и восстановление микробиоценоза [23, 24]. В группе 2 («молчаливая атрофия») может быть достаточно локальной терапии, направленной на улучшение трофики эпителия и поддержание pH (например, гиалуроновая кислота, лактобактерии) без системного гормонального воздействия [24]. В группе 3 (постменопауза без ВВА) ключевое значение приобретают профилактические мероприятия: использование увлажняющих средств, лактобактерий, контроль pH [25, 26].

Ограничения исследования / Study limitations

Кросс-секционный дизайн не позволяет оценить динамику и ответ на терапию. Относительно небольшой размер выборки и проведение исследования в одном центре требуют подтверждения результатов в многоцентровых проспективных исследованиях. Кроме того, биопсия влагалища выполнялась не всем пациенткам, что могло внести элемент селекции. Тем не менее полученные данные открывают новые перспективы для персонализированной диагностики и лечения ВВА.

Заключение / Conclusion

ЭАЯЭ является чувствительным и неинвазивным биофизическим маркером, тесно связанным с состоянием вагинальной микробиоты: ее значения снижаются пропорционально степени дисбиотических нарушений. Пороговое значение ЭАЯЭ $< 35\%$ может служить индикатором отклонения от нормоценоза даже при отсутствии клинических симптомов, а значения 2–10 % соответствуют выраженному дисбиозу, требующему коррекции. Нарушение корреляционных связей между параметрами (низкий коэффициент детерминации R^2 в регрессионной модели) может указывать на декомпенсацию регуляторных процессов и неблагоприятный прогноз.

Впервые предлагается использовать биофизический параметр ЭАЯЭ в качестве связующего звена между молекулярными (рецепторными) нарушениями и клинико-микробиологическими проявлениями ВВА. Полученные данные могут сформировать основу для новой, более точной системы стратификации пациенток с ВВА, разработки критериев ранней диагностики доклинических форм и обоснования дифференцированной тактики лечения в зависимости от сохранности регуляторных связей на тканевом уровне.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 11.02.2026. В доработанном виде: 30.03.2026. Принята к печати: 15.04.2026. Опубликована: 30.06.2026.	Received: 11.02.2026. Revision received: 30.03.2026. Accepted: 15.04.2026. Published: 30.06.2026.
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.
Благодарности	Acknowledgements
Авторы выражают благодарность руководству медицинских учреждений ГБУЗ «Родильный дом города Краснодара», Клинике ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, «Хеликс Краснодар» за предоставленную возможность в проведении исследований.	The authors are grateful to the authorities at the Krasnodar Maternity Hospital, the Kuban State Medical University Clinic, and Helix Krasnodar for providing the opportunity to conduct the current research.
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
Данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, представленных в этой статье, после деидентификации (текст, таблицы, рисунки и приложения), будут доступны всем желающим на неопределенный срок, любому, кто хочет получить доступ к данным.	The data on individual participants that underlie the results presented in this article after de-identification (text, tables, figures, and appendices) will be available to anyone after de-identification for an indefinite period, anyone who wants to access the data.
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:

- Carlson K., Nguyen H. Genitourinary syndrome of menopause. In: StatPearls [Internet]. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2026 Jan. 2024 Oct 5.
- Hirschberg A.L., Bitzer J., Cano A. et al. Topical estrogens and non-hormonal preparations for postmenopausal vulvovaginal atrophy: an EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2021;148:55–61. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.04.005>.
- Moral E., Delgado J.L., Carmona F. et al.; as the writing group of the GENISSE study. Genitourinary syndrome of menopause. Prevalence and quality of life in Spanish postmenopausal women. The GENISSE study. *Climacteric*. 2018;21(2):167–73. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1421921>.
- Robinson D., Cardozo L. Estrogens and the lower urinary tract. *NeuroUrol Urodyn*. 2011;30(5):754–7. <https://doi.org/10.1002/nau.21106>.
- Wang H., Eriksson H., Sahlin L. Estrogen receptors alpha and beta in the female reproductive tract of the rat during the estrous cycle. *Biol Reprod*. 2000;63(5):1331–40. <https://doi.org/10.1095/biolreprod63.5.1331>.
- Jin L., Zhang X.H., Wang J.L., Yu Y.Z. Expression of estrogen receptor alpha and beta subtypes in the vaginal wall of women with anterior vaginal prolapse. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2007;42(1):18–21. (In Chinese).
- Palacios S. Sequential treatment in vulvovaginal atrophy. *Climacteric*. 2023;26(4):292–5. <https://doi.org/10.1080/13697137.2023.2197588>.
- da Silva Lara L.A., da Silva A.R., Rosa-e-Silva J.C. et al. Estrogen receptor expression and vessel density in the vagina wall in postmenopausal women with prolapse. *Tissue Cell*. 2014;46(2):159–64. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2014.02.002>.
- Ravel J., Gajer P., Abdo Z. et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108 Suppl 1(Suppl 1):4680–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002611107>.
- Brotman R.M., Shardell M.D., Gajer P. et al. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause*. 2014;21(5):450–8. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e3182a4690b>.
- Muhleisen A.L., Herbst-Kralovetz M.M. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas*. 2016;91:42–50. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.05.015>.
- Будилова О.В., Шипицына Е.В., Герасимова Е.Н. и др. Видовое разнообразие вагинальных лактобацилл в норме и при дисбиотических состояниях. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017;66(2):24–32. <https://doi.org/10.17816/JOWD66224-32>.
- Шахбазов В.Г., Шкорбатов Ю.Г. Способ исследования функционального состояния человека. *Патент РФ на изобретение RU 2009494 C1*. 15.03.1994. 5 с.
- Колесникова Н.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В. и др. Особенности иммунного статуса женщин репродуктивного возраста с генитальными инфекционно-воспалительными процессами. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017;(6):65–70. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-6-65-70>.
- Simon J.A., Reape K.Z., Wininger S., Hait H. Randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of synthetic conjugated estrogens B for the treatment of vulvovaginal atrophy in healthy postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2008;90(4):1132–8. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.07.1359>.
- Verstraeten H., Verhelst R., Vaneechoutte M., Temmerman M. The epidemiology of bacterial vaginosis in relation to sexual behaviour. *BMC Infect Dis*. 2010;10:81. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-81>.
- Hickey R.J., Zhou X., Pierson J.D. et al. Understanding vaginal microbiome complexity from an ecological perspective. *Transl Res*. 2012;160(4):267–82. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2012.02.008>.
- Petrova M.I., Lievens E., Malik S. et al. Lactobacillus species as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health. *Front Physiol*. 2015;6:81. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00081>.
- Simon J.A., Nappi R.E., Chedraui P. et al. Genitourinary syndrome of menopause (GSM): recommendations from the Fifth International Consultation on Sexual Medicine (ICSM 2024). *Sex Med Rev*. 2026;14(1):qefaf055. <https://doi.org/10.1093/sxmrev/qefaf055>.
- Gueldini de Moraes A.V., Costa-Paiva L., da Costa Machado H. et al. Comparison of the effect of noninvasive radiofrequency with vaginal estrogen and vaginal moisturizer in the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: a randomized clinical trial. *Menopause*. 2024;31(4):288–302. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002326>.
- Portman D.J., Gass M.L.; Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause Society. *Menopause*. 2014;21(10):1063–8. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000329>.
- Mitchell C.M., Reed S.D., Diem S. et al. Efficacy of vaginal estradiol or vaginal moisturizer vs placebo for treating postmenopausal vulvovaginal symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2018;178(5):681–90. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.0116>.
- Moalli P.A., Talarico L.C., Sung V.W. et al. Impact of menopause on collagen subtypes in the arcus tendineus fasciae pelvis. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(3):620–7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2003.09.030>.
- Palacios S., Losa F., Dexeus D. et al. Effectiveness of hyaluronic acid vaginal gel in postmenopausal women with vaginal atrophy: a multicenter, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Menopause*. 2017;24(4):430–6. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000777>.
- Rahn D.D., Carberry C., Sanses T.V. et al. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2014;124(6):1147–56. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000526>.
- Caretto M., Giannini A., Russo E., Simoncini T. Preventing urinary tract infections after menopause without antibiotics. *Maturitas*. 2017;99:43–6. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.02.004>.

References:

- Carlson K., Nguyen H. Genitourinary syndrome of menopause. In: StatPearls [Internet]. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2026 Jan. 2024 Oct 5.
- Hirschberg A.L., Bitzer J., Cano A. et al. Topical estrogens and non-hormonal preparations for postmenopausal vulvovaginal atrophy: an EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2021;148:55–61. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.04.005>.
- Moral E., Delgado J.L., Carmona F. et al.; as the writing group of the GENISSE study. Genitourinary syndrome of menopause. Prevalence and quality of life in Spanish postmenopausal women. The GENISSE study. *Climacteric*. 2018;21(2):167–73. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1421921>.
- Robinson D., Cardozo L. Estrogens and the lower urinary tract. *NeuroUrol Urodyn*. 2011;30(5):754–7. <https://doi.org/10.1002/nau.21106>.
- Wang H., Eriksson H., Sahlin L. Estrogen receptors alpha and beta in the female reproductive tract of the rat during the estrous cycle. *Biol Reprod*. 2000;63(5):1331–40. <https://doi.org/10.1095/biolreprod63.5.1331>.
- Jin L., Zhang X.H., Wang J.L., Yu Y.Z. Expression of estrogen receptor alpha and beta subtypes in the vaginal wall of women with anterior vaginal prolapse. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2007;42(1):18–21. (In Chinese).
- Palacios S. Sequential treatment in vulvovaginal atrophy. *Climacteric*. 2023;26(4):292–5. <https://doi.org/10.1080/13697137.2023.2197588>.
- da Silva Lara L.A., da Silva A.R., Rosa-e-Silva J.C. et al. Estrogen receptor expression and vessel density in the vagina wall in postmenopausal women with prolapse. *Tissue Cell*. 2014;46(2):159–64. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2014.02.002>.
- Ravel J., Gajer P., Abdo Z. et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108 Suppl 1(Suppl 1):4680–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002611107>.
- Brotman R.M., Shardell M.D., Gajer P. et al. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause*. 2014;21(5):450–8. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e3182a4690b>.
- Muhleisen A.L., Herbst-Kralovetz M.M. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas*. 2016;91:42–50. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.05.015>.
- Budilovskaya O.V., Shipitsyna E.V., Gerasimova E.N. et al. Species diversity of vaginal lactobacilli in norm and in dysbiotic states. [Vidovoe raznoobrazie vaginal'nyh laktobacill v norme i pri disbioticheskikh sostoyaniyah]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2017;66(2):24–32. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/JOWD66224-32>.
- Shakhbazov V.G., Shkhorbatov Yu.G. Method for studying functional state of human being. *RF Patent for Invention RU 2009494 C1*. 15.03.1994. 5 p. (In Russ.).
- Kolesnikova N.V., Chudilova G.A., Lomtadze L.V. et al. Features of the immune status of women of reproductive age suffering from genital infectious-inflammatory processes. [Osobennosti immunnogo statusa zhenshchin reproduktivnogo vozrasta s genital'nyimi infekcionno-vospalitel'nyimi processami]. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017;(6):65–70. (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-6-65-70>.
- Simon J.A., Reape K.Z., Winer S., Hait H. Randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of synthetic conjugated estrogens B for the treatment of vulvovaginal atrophy in healthy postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2008;90(4):1132–8. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.07.1359>.
- Verstraalen H., Verhelst R., Vaneechoutte M., Temmerman M. The epidemiology of bacterial vaginosis in relation to sexual behaviour. *BMC Infect Dis*. 2010;10:81. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-81>.
- Hickey R.J., Zhou X., Pierson J.D. et al. Understanding vaginal microbiome complexity from an ecological perspective. *Transl Res*. 2012;160(4):267–82. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2012.02.008>.
- Petrova M.I., Lievens E., Malik S. et al. Lactobacillus species as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health. *Front Physiol*. 2015;6:81. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00081>.
- Simon J.A., Nappi R.E., Chedraui P. et al. Genitourinary syndrome of menopause (GSM): recommendations from the Fifth International Consultation on Sexual Medicine (ICSM 2024). *Sex Med Rev*. 2026;14(1):qef055. <https://doi.org/10.1093/sxmrev/qef055>.
- Gueldini de Moraes A.V., Costa-Paiva L., da Costa Machado H. et al. Comparison of the effect of noninvasive radiofrequency with vaginal estrogen and vaginal moisturizer in the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: a randomized clinical trial. *Menopause*. 2024;31(4):288–302. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002326>.
- Portman D.J., Gass M.L.; Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause Society. *Menopause*. 2014;21(10):1063–8. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000329>.
- Mitchell C.M., Reed S.D., Diem S. et al. Efficacy of vaginal estradiol or vaginal moisturizer vs placebo for treating postmenopausal vulvovaginal symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2018;178(5):681–90. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.0116>.
- Moalli P.A., Talarico L.C., Sung V.W. et al. Impact of menopause on collagen subtypes in the arcus tendineus fasciae pelvis. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(3):620–7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2003.09.030>.
- Palacios S., Losa F., Dexeus D. et al. Effectiveness of hyaluronic acid vaginal gel in postmenopausal women with vaginal atrophy: a multicenter, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Menopause*. 2017;24(4):430–6. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000777>.
- Rahn D.D., Carberry C., Sanses T.V. et al. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2014;124(6):1147–56. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000526>.
- Caretto M., Giannini A., Russo E., Simoncini T. Preventing urinary tract infections after menopause without antibiotics. *Maturitas*. 2017;99:43–6. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.02.004>.

Сведения об авторах / About the authors:

Бирюкова Мария Игоревна / Maria I. Biryukova, MD. E-mail: marfushenka@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1941-0571>.

Куценко Ирина Игоревна, д.м.н., проф. / Irina I. Kutsenko, MD, Dr Sci Med, Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0938-8286>. eLibrary SPIN-code: 7912-9184.

Кравцова Елена Иосифовна, к.м.н. / Elena I. Kravtsova, MD, PhD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8987-7375>. eLibrary SPIN-code: 5579-9910.