



Цитокиновый и гормональный статус у женщин репродуктивного возраста с туберкулезом легких

С. В. Гопоняко

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Изучить уровень цитокинов (γ -интерферона, фактора некроза опухоли α (ФНО- α)) и гормонов (кортизола, пролактина, эстрадиола, прогестерона, тестостерона) в сыворотке крови у женщин репродуктивного возраста с туберкулезом (ТБ) легких.

Материалы и методы. Исследован уровень γ -интерферона, фактора некроза опухоли α , кортизола, пролактина, эстрадиола, прогестерона, тестостерона в сыворотке крови у женщин 18–45 лет с впервые выявленным ТБ легких ($n = 47$) в сравнении с аналогичными показателями у женщин, не страдающих ТБ и не болевших ТБ ранее ($n = 35$).

Результаты. Женщины, страдающие ТБ легких, имели более высокие уровни кортизола (точка отсечения — 196,1 нмоль/л, AUC — 0,75, Se — 85,1 %, Sp — 70,6 %) и пролактина (точка отсечения — 486,1 мМЕ/л, AUC — 0,69, Se — 59,6 %, Sp — 73,5 %) и более низкий уровень прогестерона (точка отсечения — 3,9 нмоль/л, AUC — 0,71, Se — 73,9 %, Sp — 64,7 %) в сыворотке крови, чем женщины без ТБ. Исследование уровня γ -интерферона и ФНО- α показало меньшую диагностическую значимость параметров, отмечено некоторое повышение уровня обоих цитокинов у женщин с ТБ легких.

Заключение. Изменения цитокиново-гормонального статуса у женщин с ТБ могут как отражать механизмы противoinфекционной защиты, так и быть следствием развития заболевания.

Ключевые слова: туберкулез, женщины репродуктивного возраста, цитокины, женские половые гормоны

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Гопоняко СВ. Цитокиновый и гормональный статус у женщин репродуктивного возраста с туберкулезом легких. Проблемы здоровья и экологии. 2023;20(1):26–31. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-03>

Cytokine and hormone status of women of reproductive age with pulmonary tuberculosis

Svetlana V. Goponiako

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To study the levels of cytokines (γ -interferon, tumor necrosis factor α (TNF- α)) and hormones (cortisol, prolactin, estradiol, progesterone, testosterone) in blood serum of women of reproductive age with pulmonary tuberculosis (TB).

Materials and methods. We studied the serum levels of γ -interferon, tumor necrosis factor α , cortisol, prolactin, estradiol, progesterone, testosterone in women 18–45 years old with newly diagnosed pulmonary TB ($n = 47$) compared with the same indices in women without TB and with no previous TB ($n = 35$).

Results. Women with pulmonary TB had higher levels of cortisol (cutoff point, 196.1 nmol/L, AUC - 0.75, Se - 85.1 %, Sp - 70.6 %) and prolactin (cutoff point, 486.1 mEU/L, AUC 0.69, Se - 59.6%, Sp - 73.5%) and lower serum progesterone levels (cutoff point 3.9 nmol/L, AUC 0.71, Se - 73.9%, Sp - 64.7%) than women without TB. The study of the levels of γ -interferon and TNF- α showed less diagnostic significance of the parameters, and there was a slight increase in the levels of both cytokines in women with pulmonary TB.

Conclusion. Changes in cytokine-hormone status in women with TB can both reflect mechanisms of anti-infective defense and be a consequence of the development of the disease.

Keywords: tuberculosis, women of reproductive age, cytokines, female sex hormones

Conflict of interests. The author declares no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Goponiako SV. Cytokine and hormone status of women of reproductive age with pulmonary tuberculosis. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(1):26–31. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-03>

Введение

Иммуно-гормональные взаимодействия, влияние половых гормонов на защитные реакции, в том числе и ответ на туберкулезную инфекцию, являются предметом современных научных исследований [1–6].

Различные компоненты иммунного ответа модулируются мужскими и женскими половыми гормонами таким образом, что это может иметь значение для противотуберкулезной защиты [2–7]. Адекватный иммунный ответ, обусловленный Т-хелперами 1-го типа (Th1), является жизненно важным для противодействия *M. tuberculosis*. Считается, что Th1-ответ усиливается эстрогенами, однако научные исследования показывают, что иммуно-гормональные влияния на баланс противoinфекционного ответа, обусловленного Т-хелперами 1-го и 2-го типа (Th1/Th2), на самом деле достаточно сложны. Так, низкий уровень 17-эстрадиола потенцирует Th1-ответ, вследствие чего отмечается повышение уровня ФНО- α . Высокий уровень 17-эстрадиола смещает баланс в сторону Th2-ответа с противоположным изменением уровня цитокина. Функция лимфоцитов Т-регуляторов также модулируется половыми гормонами, что, с одной стороны, может препятствовать эффективной элиминации *M. tuberculosis*, с другой — лимитирует повреждающее действие на ткани. Считается доказанным стимулирующее влияние эстрогенов на макрофаги — главные эффекторные клетки противотуберкулезного иммунитета [2–5].

Прогестерон является ключевым гормоном, осуществляющим баланс Th1/Th2-клеток, необходимый для успешной беременности. Этот гормон также относят к числу мощных регуляторов иммунного ответа: он значительным образом влияет на функциональную активность Т-лимфоцитов, фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, играет основную роль в регуляции популяции Тreg-клеток, опосредует обратимое подавление пролиферации цитотоксических клеток и снижение выработки ФНО- α и γ -интерферона — основных цитокинов Th1-пути [8–11].

Изучение гормонального профиля у женщин, заболевших ТБ легких, показало нарушение у них нормального соотношения между гонадотропными гормонами гипофиза, гормонами надпочечников, половых желез (отмечены нарушения соотношения фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, повышение

уровня кортизола, эстрадиола, прогестерона, пролактина, снижение уровня тестостерона) [12]. Эти изменения могут быть как детерминантами развития ТБ, так и нарушениями, появляющимися вследствие ТБ в легких — детекция этих показателей имеет большое значение как для диагностики ТБ у женщин, так и для предупреждения развития заболевания [1–6, 12].

Цель исследования

Определить уровень цитокинов (γ -интерферона, фактора- α некроза опухоли) и гормонов (кортизола, пролактина, эстрадиола, прогестерона, тестостерона) в сыворотке крови у женщин репродуктивного возраста, провести сравнение уровня показателей у женщин с ТБ легких и у здоровых женщин.

Материалы и методы

Дизайн исследования: исследование выборочное, контролируемое.

Основная группа была сформирована из числа женщин 18–45 лет, впервые заболевших ТБ легких, путем случайной выборки ($n = 47$). Из числа женщин, включенных в основную группу, у одной имелась беременность, у одной — послеродовая аменорея (на фоне отсутствия лактации). У 8 из 47 женщин основной группы имелась аменорея, не связанная с беременностью и родами. У всех этих пациенток аменорея развилась до выявления ТБ, длительность аменореи составляла от 3 до 16 месяцев. Возраст пациенток с аменореей составил от 32 до 45 лет.

Группа сравнения была сформирована из числа женщин 18–45 лет, не имеющих ТБ и не болевших ТБ ранее ($n = 35$). В группе сравнения женщин с аменореей не было.

Средний возраст женщин, включенных в основную группу и группу сравнения, составил $34,2 \pm 0,9$ и $33,7 \pm 1,0$ года соответственно (средний возраст исследуемых женщин в основной группе и в группе сравнения статистически не различался).

У всех женщин основной группы и группы сравнения проведено исследование уровня в сыворотке крови γ -интерферона, ФНО- α , кортизола, пролактина, эстрадиола, прогестерона, тестостерона. Для исследования уровня эстрадиола забор крови у пациенток без беременности или аменореи, связанной с другими причинами, проводился на 7–8-й день менструального цикла, прогестерона — на 20–21-й день менструального

цикла. Проведено сравнение показателей цитокиново-гормонального статуса у исследуемых женщин основной группы и группы сравнения (из анализа были исключены результаты исследования уровней пролактина, эстрадиола, прогестерона и тестостерона одной пациентки с беременностью и одной пациентки в послеродовом периоде).

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета программы MS Office Excel. Относительные величины представлены в виде 95 % доверительного интервала (95 % ДИ min-max). Для оценки диагностической значимости определяемых количественных показателей применялся метод анализа ROC-кривых с оценкой площади под ROC-кривой (AUC), определением оптимального разделяющего значения показателя, обладающего наилучшим сочетанием чувствительности (Se) и специфичности (Sp).

Результаты и обсуждение

При исследовании уровня цитокинов и гормонов в сыворотке крови обнаружено, что как у пациенток с ТБ легких, так и у исследуемых женщин в группе сравнения наиболее часто встречалось снижение ниже референсных значений уровней γ -интерферона и прогестерона (статистически значимых различий долей женщин со снижением уровней этих показателей в основной группе и в группе сравнения не выявлено, $p > 0,05$).

Данные о долях женщин с изменениями уровней цитокинов и гормонов в сыворотке крови выше или ниже референсных значений у исследуемых женщин основной группы и группы сравнения представлены в таблице 1.

Таблица 1. Доли женщин с изменениями уровней цитокинов и гормональных показателей выше или ниже референсных значений в основной группе и в группе сравнения

Table 1. Proportion of women with changes in cytokine and hormone levels above or below the reference values in the study and comparison groups

Показатель*	Доли женщин с изменениями уровней цитокинов и гормональных показателей выше или ниже референсных значений, %, 95 % ДИ		Значимость различий долей	
	основная группа	группа сравнения		
γ -интерферон	↑	0,1–11,3	0,0–10,3	$p > 0,05$
	↓	24,5–53,6	19,8–53,5	$p > 0,05$
ФНО- α	↑	2,4–20,4	0,8–15,3	$p > 0,05$
	↓	0,0–7,56	0,0–10,3	$p > 0,05$
Кортизол	↑	0,0–7,6	0,0–10,3	$p > 0,05$
	↓	1,3–17,5	29,9–64,9	$p < 0,05$
Пролактин	↑	6,2–28,3	0,1–15,3	$p > 0,05$
	↓	0,0–7,6	0,0–10,3	$p > 0,05$
Эстрадиол	↑	6,2–28,3	0,0–10,3	$p > 0,05$
	↓	0,0–7,6	0,0–10,3	$p > 0,05$
Прогестерон	↑	0,00–7,6	0,0–10,3	$p > 0,05$
	↓	52,9–80,9	22,4–56,4	$p > 0,05$
Тестостерон	↑	1,3–17,5	0,0–10,3	$p > 0,05$
	↓	0,0–7,5	0,0–10,23	$p > 0,05$

*↑ Повышение показателя выше референсных значений;

↓ повышение показателя ниже референсных значений

У женщин с ТБ легких достоверно реже, чем в группе сравнения, встречалось снижение ниже референсных значений уровня кортизола, $p < 0,05$.

Результаты сравнения показателей цитокиново-гормонального статуса у исследуемых женщин с использованием ROC-анализа показаны на рисунке 1.

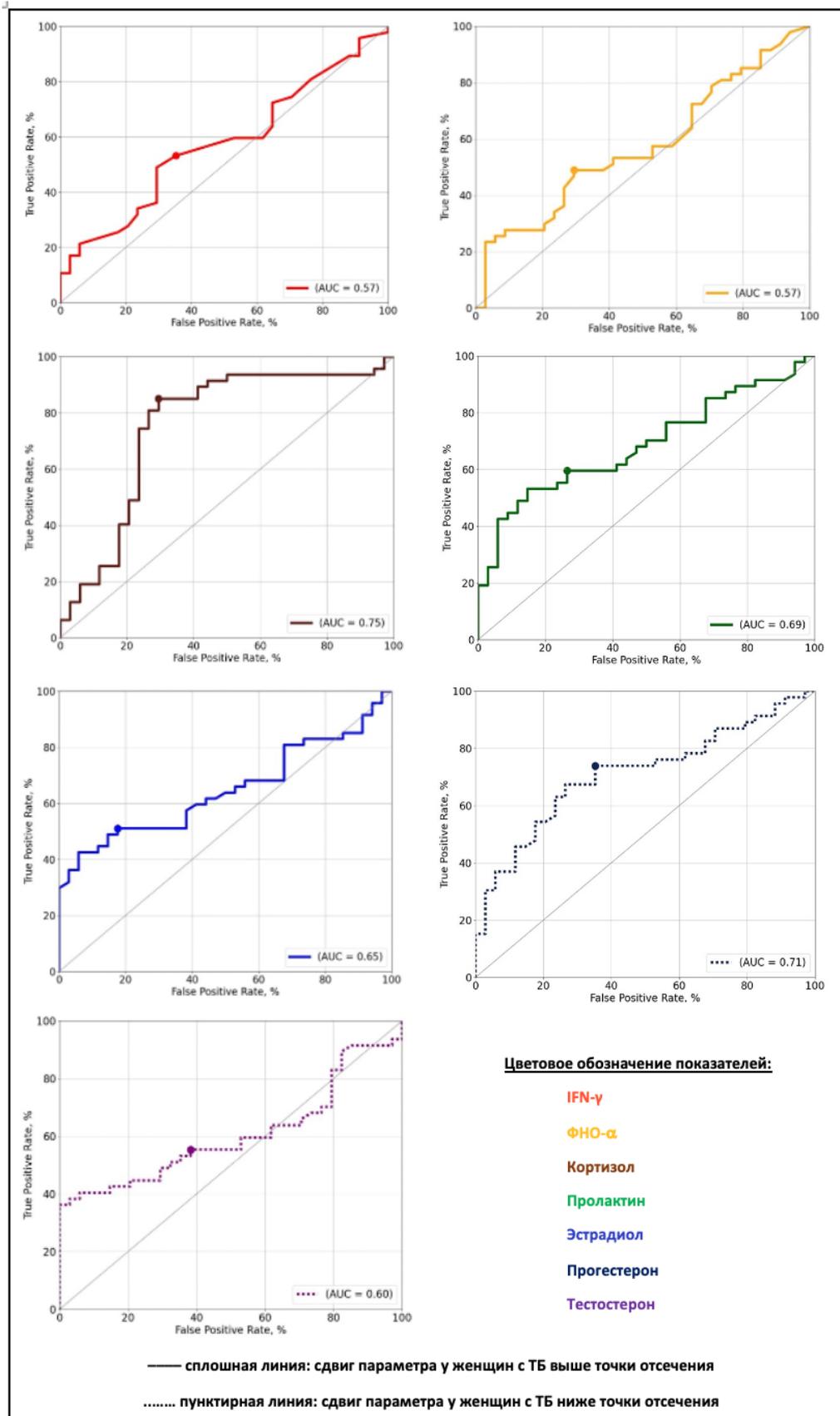


Рисунок 1. Анализ показателей цитокиново-гормонального статуса у женщин с ТБ легких и в группе сравнения с использованием ROC-кривых
 Figure 1. Analysis of cytokine-hormone status indicators in women with pulmonary TB and in the comparison group using ROC curves

Наибольшую диагностическую значимость для разделения пациенток с ТБ и здоровых женщин имело определение уровней кортизола, пролактина (у пациенток с ТБ — выше точки отсечения) и прогестерона (у пациенток с ТБ — ниже точки отсечения). Данные о диагностической значимости определения уровня цитокинов и гор-

монов в сыворотке крови у женщин с ТБ легких и в группе сравнения, полученные при анализе ROC-кривых, представлены в таблице 2 (использовались единицы измерения показателей согласно инструкциям производителя для наборов реагентов).

Таблица 2. Диагностическая значимость определения уровня цитокинов и гормонов у женщин с ТБ легких и в группе сравнения

Table 2. Diagnostic value of cytokine and hormone levels in women with pulmonary TB and in the comparison group

Показатель	Единица измерения	AUC	Точка отсечения	Se, %	Sp, %	Направление сдвига показателя*
γ-интерферон	пг/мл	0,57	2,5	53,2	64,7	↑
ФНО-α	пг/мл	0,57	2,3	48,9	82,4	↑
Кортизол	нмоль/л	0,75	196,1	85,1	70,6	↑
Пролактин	мМЕ/л	0,69	486,1	59,6	73,5	↑
Эстрадиол	нмоль/л	0,65	0,33	51,1	82,4	↑
Прогестерон	нмоль/л	0,71	3,9	73,9	64,7	↓
Тестостерон	нмоль/л	0,60	1,5	55,3	61,8	↓

*↑ Сдвиг показателя у женщин с ТБ выше точки отсечения;
↓ сдвиг показателя у женщин с ТБ ниже точки отсечения

Таким образом, пациентки с ТБ легких имели более высокие уровни кортизола и пролактина и более низкий уровень прогестерона в сыворотке крови, чем здоровые женщины в группе сравнения.

Исследование уровня γ-интерферона и ФНО-α показало меньшую диагностическую значимость параметров для разделения женщин с ТБ легких и здоровых женщин.

Заключение

Женщины с ТБ легких в группе исследования имели более высокие уровни кортизола (точка отсечения — 196,1 нмоль/л, AUC — 0,75, Se — 85,1 %, Sp — 70,6 %) и пролактина (точка отсе-

чения — 486,1 мМЕ/л, AUC — 0,69, Se — 59,6 %, Sp — 73,5 %) и более низкий уровень прогестерона (точка отсечения — 3,9 нмоль/л, AUC — 0,71, Se — 73,9 %, Sp — 64,7 %) в сыворотке крови, чем исследуемые женщины без ТБ в группе сравнения. Исследование уровня γ-интерферона и ФНО-α показало меньшую диагностическую значимость показателей для разделения женщин с ТБ легких и здоровых женщин.

Изменения цитокиново-гормонального статуса у женщин с ТБ могут как отражать механизмы противомикробной защиты, так и быть следствием развития заболевания.

Список литературы / References

- McClelland EE, Smith JM. Gender specific differences in the immune response to infection. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2011 Jun;59(3):203-213. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00005-011-0124-3>
- Guerrini V. Sex hormones and innate immunity in tuberculosis. National Institutes of Health. Newark, NJ. U.S. [дата обращения 2022 декабрь 10]. Режим доступа: <https://grantome.com/grant/NIH/R21-AI153660-01>
- Zhao Y, Ying H, Demei J, Xie J. Tuberculosis and sexual inequality: the role of sex hormones in immunity. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2012;22(3):233-241. DOI: <https://doi.org/10.1615/critrevukaryogeneexpr.v22.i3.60>

- Nhamoye-bonde S, Leslie A. Biological differences between the sexes and susceptibility to tuberculosis. *J Infect Dis*. 2014 Jul 15;209 Suppl 3:S100-106. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu147>
- Bini EI, Mata Espinosa D, Marquina Castillo B, Barrios Payán J, Colucci D, Cruz AF, et al. The influence of sex steroid hormones in the immunopathology of experimental pulmonary tuberculosis. *PLoS One*. 2014 Apr 10;9(4):e93831. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093831>
- Fish EN. The X-files in immunity: sex-based differences predispose immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2008 Sep;8(9):737-744.

DOI: <https://doi.org/10.1038/nri2394>

7. O'Garra A, Redford PS, McNab FW, Bloom CI, Wilkinson RJ, Berry MP. The immune response in tuberculosis. *Annu Rev Immunol*. 2013;31:475-527. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032712-095939>

8. Hall OJ, Klein SL. Progesterone-based compounds affect immune responses and susceptibility to infections at diverse mucosal sites. *Mucosal Immunol*. 2017 Sep;10(5):1097-1107.

DOI: <https://doi.org/10.1038/mi.2017.35>

9. Shah NM, Lai PF, Imami N, Johnson MR. Progesterone-Related Immune Modulation of Pregnancy and Labor. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Mar 29;10:198.

DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00198>

10. AbdulHussain G, Azizieh F, Makhseed M, Raghupathy

R. Effects of Progesterone, Dydrogesterone and Estrogen on the Production of Th1/Th2/Th17 Cytokines by Lymphocytes from Women with Recurrent Spontaneous Miscarriage. *J Reprod Immunol*. 2020 Aug;140:103132.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103132>

11. Molloy EJ, O'Neill AJ, Grantham JJ, Sheridan-Pereira M, Fitzpatrick JM, Webb DW, Watson RW. Sex-specific alterations in neutrophil apoptosis: the role of estradiol and progesterone. *Blood*. 2003 Oct 1;102(7):2653-2669.

DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2003-02-0649>

12. Schurz H, Salie M, Tromp G, Hoal EG, Kinnear CJ, Möller M. The X chromosome and sex-specific effects in infectious disease susceptibility. *Hum Genomics*. 2019 Jan 8;13(1):2.

DOI: <https://doi.org/10.1186/s40246-018-0185-z>

Информация об авторе / Information about the author

Гопоняко Светлана Владимировна, старший преподаватель кафедры фтизиопульмонологии с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9965-7755>

e-mail: indigomind@mail.ru

Svetlana V. Goponiako, Senior Lecturer, Phthysiopulmonology department with course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel state medical university

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9965-7755>

e-mail: indigomind@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Гопоняко Светлана Владимировна

e-mail: indigomind@mail.ru

Svetlana V. Goponiako

e-mail: indigomind@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 18.12.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 26.01.2023

Принята к публикации / Revised 20.02.2023