



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 4 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

УДК 616.72-002.77:612.621.31:577.175

ВЛИЯНИЕ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ НА ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У БОЛЬНЫХ ЖЕНЩИН С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ



Салимова Г.Х

Ташкентский Государственный медицинский университет

salimova.doc@inbox.ru, orcid.org/0009-0005-3053-4876

Халимова З.Ю

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр

эндокринологии имени академика Ё.Х.Туракулова

zam-nar777@mail.ru, orcid.org/0009-0004-3057-4879

Набиева Д.А

Ташкентский Государственный медицинский университет

dil_nab@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7879-1522>

Аннотация. Репродуктив ёшдаги РА билан оғриган аёлларда эстрадиол ва прогестерон даражасининг пасайиши яллиғланиш олди цитокинларининг гиперэкспрессиясини кучайтирувчи омил ҳисобланади. Шу билан бирга, ҳайз циклининг иккинчи босқичида прогестероннинг физиологик ўсишининг йўқлиги уларнинг сезиларли даражада гиперэкспрессиясига олиб келади. Ўз навбатида, бемор аёллар қон зардобиди эстрадиол микдорининг ўзгариши ИЛ-40 секрециясининг ортишига туртки беради.

Таянч сўзлар. Ревматоид артрит, репродуктив ёшдаги аёллар, цитокинлар, эстрадиол, прогестерон.

Аннотация. У больных женщин РА, репродуктивного возраста снижения уровней эстрадиола и прогестерона выступает как фактор, потенцирующий гиперэкспрессию провоспалительных цитокинов. При этом, во второй фазе менструального цикла отсутствие физиологического роста прогестерона способствует к их значительной гиперэкспрессии. В свою очередь, изменения концентрации уровня эстрадиола в сыворотке крови больных женщин, способствует увеличению секреции ИЛ-40.

Ключевые слова. Ревматоидный артрит, женщины репродуктивного возраста, цитокины, эстрадиол, прогестерон.

Abstract. In RA patients of reproductive age, a decrease in estradiol and progesterone levels acts as a factor potentiating the hyperexpression of pro-inflammatory cytokines. At the same time, in the second phase of the menstrual cycle, the absence of a physiological increase in progesterone contributes to their significant hyperexpression. In turn, changes in the concentration of estradiol levels in the blood serum of sick women contribute to an increase in IL-40 secretion.



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 4 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Keywords. Rheumatoid arthritis, women of reproductive age, cytokines, estradiol, progesterone.

Введение. Аутоиммунные заболевания, в частности ревматоидный артрит (РА) характеризуются неадекватным иммунным ответом, приводящим к повреждению суставных структур и дисфункции определенных или множественных органов и тканей (7, 10). Большинство аутоиммунных заболеваний чаще встречаются у женщин, чем у мужчин. По данным источников (3), аутоиммунный тиреоидит встречается у женщин в 40 раз чаще, системная красная волчанка - в 9 раз чаще, РА и болезнь Шегрена - в 3 раза чаще, чем у мужчин.

Тяжесть симптомов, течение заболевания, реакция на терапию и общая выживаемость также могут отличаться у мужчин и женщин с РА. Как показывают исследования (2), половые гормоны играют решающую роль в этой половой предвзятости. Так, генетические, эпигенетические и экологические факторы могут способствовать половым различиям в риске и клиническом течении РА. Из этого следует, что половые гормоны не только контролируют репродуктивную систему, но и регулируют развитие и функцию иммунного ответа (9). На сегодняшний день известно, что на врожденные и адаптивные, гуморальные и клеточные иммунные реакции оказывают влияние гормоны, а дисрегуляция этих механизмов способствует развитию иммунно-опосредованных заболеваний, включая аутоиммунные заболевания. Согласно данным, представленным в литературе (11), существует зависимость формирования аутоиммунных заболеваний от возраста пациентов: пик заболеваемости чаще приходится на пубертатный период, ранний послеродовой период и климактерический возраст. Указанные периоды характеризуются дисбалансом половых стероидных гормонов у женщин. Следовательно, не исключает участия половых гормонов в патогенезе данных заболеваний. Хотя точные молекулярные механизмы регулирования иммунной системы женскими гормонами еще не полностью выяснены, исследования показывают, что они контролируют развитие, гомеостаз, экспрессию генов и сигнальные процессы в Т- и В-лимфоцитах, чтобы повлиять на их функцию при здоровье и заболеваниях (1). Это связано с тем, что женская гендерно-зависимая тенденция к аутоиммунному процессу зависит не только от Х-хромосомы, но и от широкого спектра воздействий половых гормонов на иммунную систему и органы-мишени. Согласно литературным данным (8), отмечено, что определение уровня эстрогенов и прогестерона у женщин, страдающих РА, имеет важное значение для оценки тяжести заболевания. В эндокринной системе гормоны воздействуют на иммунные клетки через рецепторы. В частности, в настоящее время установлено наличие в этих клетках рецепторов, чувствительных к прогестерону (RPA, RPB) и эстрогенам (ER α , ER β).

Через воздействия рецепторов, прогестерон активирует Т-клеточный иммунитет (1,4). Учитывая это, при ряде заболеваний, сопровождающихся дефицитом прогестерона, нередко можно наблюдать состояния, связанные с дизиммунными процессами (12). 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 Treg-клеток, опосредует обратимое подавление пролиферации цитотоксических клеток и снижение выработки ФНО- α и γ -интерферона — основных цитокинов Th1-пути (13). Следовательно, это способствует эффекту снижения выработки антител, зависящих от Т-клеток (6). Эстрогены в целом играют иммуностимулирующую роль, тогда как прогестерон обладает иммунодепрессивным действием и противодействуют путям, на которые влияет эстроген (5). Эстроген регулирует ряд цитокинов, которые модулируют иммунный ответ. В



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 4 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

частности, он повышает сигнальную активность NFκB и связанные с ней цитокины, включая ИЛ-1, ИЛ-10 и IFN-γ. Так, низкий уровень 17-эстрадиола потенцирует Th1-ответ, вследствие чего отмечается повышение уровня ФНО-α. Высокий уровень 17-эстрадиола смещает баланс в сторону Th-2-ответа с противоположным изменением уровня цитокина (1,14).

Хотя существует большой объем доказательств роли эстрогенов и прогестерона в иммунном ответе, еще многое предстоит изучить. Поэтому, понимание роли женских половых гормонов в экспрессии провоспалительных цитокинов позволяет не только формулировать новые взгляды патогенеза РА, но способствовать оптимизации схем медикаментозной терапии в подавлении иммунного воспаления.

Цель исследования. Изучить динамику ФНО-α, ИЛ-6 и ИЛ-40 в зависимости от уровня эстрадиола и прогестерона у больных РА, женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы исследования. Было проведено открытое, рандомизированное, контролируемое исследование. К научной работе были привлечены 45 больных женщин с верифицированным диагнозом РА, репродуктивного возраста от 18 до 45 лет ($34,9 \pm 10,5$) с длительностью заболевания от 8 месяцев до 12 лет. Контрольной группой послужили 20 практически здоровых женщин добровольцев того возраста, без отягощенного ревматологического анамнеза.

Диагноз РА устанавливался согласно критериям Американского колледжа ревматологов (ACR), а активность заболевания считалось по калькулятору DAS28. Обследование больных проводилось при госпитализации больных женщин в ревматологическое отделение стационара. После клинического обследования пациентов, были назначены лабораторные, рентгенологические методы исследования. Были изучены уровни прогестерона и эстрадиола, показатели ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-17A и ИЛ-40 в сыворотке крови в зависимости от фазы менструального цикла.

Результаты, полученные в ходе исследования, подвергались статистической обработке с использованием программного пакета Microsoft Office Excel и установленных методов статистической обработки.

Результаты и их обсуждение. Основными жалобами больных женщин РА были утренняя скованность ($189,6 \pm 32,1$ мин.), боль в суставах (ВАШ – $8,87 \pm 1,23$) и припухлость в суставах (3 и более у 93,3%). II и III рентгенологические стадии РА в суставах кистей рук преобладали у 82,3% женщин. В рамках функциональных нарушений для 48,8% женщин были характерны высокие функциональные нарушения в рамках HAQ, наряду с этим было высокое количество больных с функциональной недостаточностью суставов III-IV классов, что составило 37,7%.

Как видно из таблицы 1, у 28,9% больных, включенных в исследование, выявлено ранняя стадия заболевания и у 33,3% - развернутая и 37,8% поздняя стадия РА. Как видно из таблицы 2, основная доля из них приходится на средней и высокой степени активности.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных (n=45)

Стадии			Средний возраст	Продолжительность (год)
Начальная стадия	абс.	13	$32,2 \pm 8,1$	$0,9 \pm 0,7$
	%	28,9		
Развернутая стадия	абс.	15	$40,5 \pm 5,2$	$3,1 \pm 1,1$
	%	33,3		
Поздняя стадия	абс.	17	$41,8 \pm 4,6$	$4,1 \pm 1,5$
	%	37,8		



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 4 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Таблица 2

Распределение больных в зависимости от степени активности болезни (%)

Проявления	Степени активности (DAS28)			
	<2,6	2,6-3,2	3,3-5,1	>5,1
Начальная стадия (n=13)	7,7	15,3	30,8	46,2
Развернутая стадия (n=15)	6,7	13,3	40	40
Поздняя стадия (n=17)	0	17,6	35,3	47,1

Как видно из таблицы 3, у женщин с РА преобладали случаи нарушений репродуктивной системы. По результатам исследования, у всех больных наблюдалось нарушение менструального цикла. Они проявлялись по типу альгодисменореи олигоменореи, дисменореи, метроррагии и аменореи.

Таблица 3

Случаи нарушений репродуктивной системы (%)

Проявления	Начальная стадия (n=13)	Развернутая стадия (n=15)	Поздняя стадия (n=17)
Альгодисменорея	30,8	26,7	52,9
Олигоаменорея	23,1	53,4	58,8
Дисменорея	53,8	53,4	64,7
Метроррагия	23,1	33,3	35,3
Аменорея	0	6,7	11,8
Непроизвольный аборт	0	6,7	5,9

Оценка показателей прогестерона показали их снижение в обе фазы менструального цикла. Так, как видно из рис.1, в первой фолликулярной фазе у больных женщин РА отмечено достоверное снижение прогестерона $0,08 \pm 0,05$ нг/мл ($p < 0,001$) напротив показателям $1,35 \pm 0,02$ нг/мл контрольной группы (рис.2). В свою очередь, также у больных женщин с РА наблюдалось снижение эстрадиола $57,1 \pm 7,9$ пг/мл ($p < 0,05$) по отношению к показателям $124,6 \pm 15,5$ пг/мл контрольной группы в первую фазу менструального цикла. Известно, что во второй, лютеиновой фазе менструального цикла прогестерон имеет пиковую величину, т.е. начиная с первой фазы цикла, он постепенно физиологически увеличивается. В отличие от показателей здоровых женщин, у больных женщин РА не наблюдался физиологического роста прогестерона во второй фазе, он увеличился лишь до $1,42 \pm 0,08$ нг/мл ($p < 0,001$), но по отношению к показателям здоровых женщин $8,75 \pm 0,93$ нг/мл наблюдалось его достоверное снижение. Концентрация эстрадиола была сниженной у больных РА $42,7 \pm 8,2$ пг/мл ($p < 0,05$) по сравнению с показателями $144,4 \pm 15,6$ пг/мл здоровых женщин.

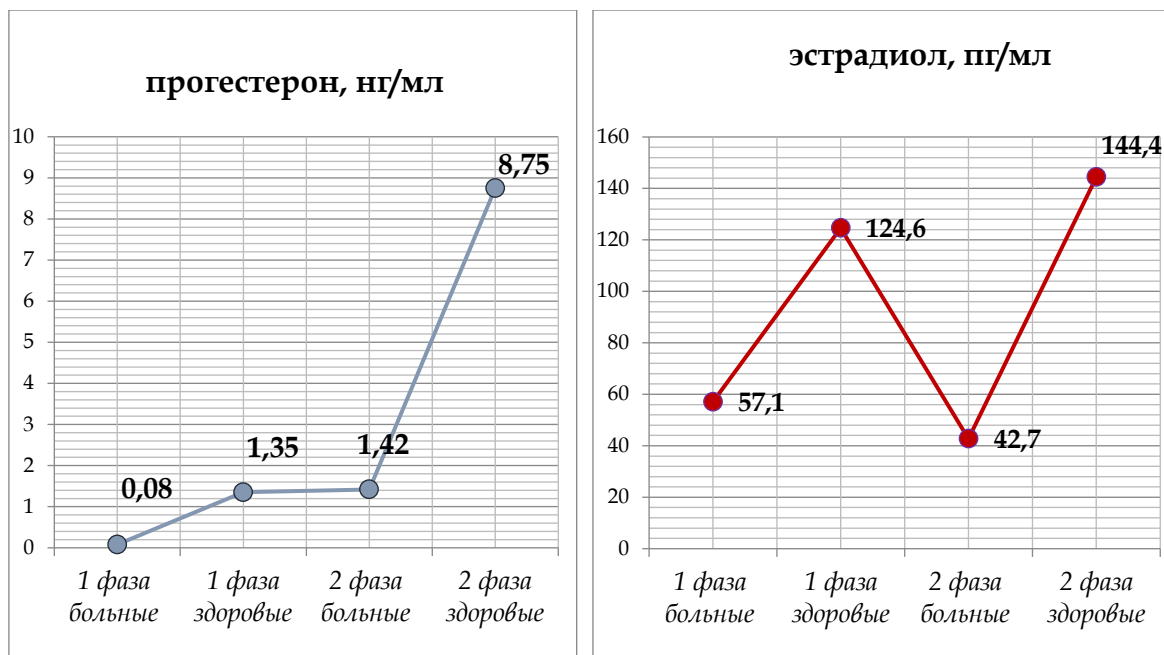


Рисунок 1. Динамика женских половых гормонов в зависимости от менструального цикла у больных женщин РА, репродуктивного возраста.

В настоящее время известно, что гормоны влияют на иммунную систему через специальные рецепторы. В одних случаях они оказывают иммуномодулирующий, а в других случаях иммуносупрессивный эффект. Следовательно, женские половые гормоны играют не последнюю роль в формировании системного воспаления и может рассматриваться как перспективное направление персонализированной терапии. Поэтому нами изучены провоспалительные цитокины в сыворотке крови больных. Общеизвестно, что при аутоиммунном процессе происходит в первую очередь активация ФНО- α . Как видно из таблицы 4, во второй фазе менструального цикла в отличие от первой фазы увеличивается концентрация ФНО- α ($p < 0,001$). Из провоспалительных цитокинов особое место в патогенезе РА занимает ИЛ-6. Его активация характеризуется синтезом С-реактивного белка и, поэтому, он рассматривается как индикатор системного воспалительного процесса. Было обнаружено, что уровень ИЛ-6 в разрезе фаз менструального цикла у женщин РА имел четкие различия. Как показано в таблице 4, у всех пациенток наблюдалось достоверное повышение уровня ИЛ-6 по сравнению со здоровыми. При этом у больных во второй фазе его уровень ($23,4 \pm 3,11$ пг/мл) отличался в 2 раза ($p < 0,05$) по сравнению с показателями первой фазы менструального цикла ($52,1 \pm 4,21$ пг/мл).

Как известно, ИЛ-17А продуцируется преимущественно **Th17-клетками** и он играет центральную роль в хроническом воспалении и тканевой деструкции в суставах при РА. При анализе уровня ИЛ-17А в зависимости от фазы менструального цикла, то он был достоверно ($p < 0,001$) повышен у больных женщин с РА во второй фазе по сравнению с первой.

В последние годы особое внимание стали уделять ИЛ-40, поскольку он стимулирует секрецию хемокинов и матрикс-металлопротеиназы в синовиальных фибробластах, что указывает на его роль в регуляции воспаления и разрушения тканей суставных структур при РА. Более того, он связан с функцией В-лимфоцитов. Действительно, результаты исследования показали достоверное повышение его концентрации в сыворотке крови больных по сравнению с показателями здоровых женщин. Интересно, что, у здоровых женщин ИЛ-40 во второй фазе имел физиологическое снижение в отличие от показателей первой фазы.



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI
JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI
2 - TOM, 4 - SON. 2026
14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Напротив, у у больных женщин с РА во второй фазе менструального цикла наблюдалось его гиперэкспрессия ($p^I < 0,0001$).

Таблица 4

Динамика концентрации цитокинов в зависимости от фазы менструального цикла у больных женщин РА

Показатели	Здоровые (n=20)		Больные женщины с РА (n=45)		P
	I фаза	II фаза	I фаза	II фаза	
ФНО-α, пг/мл	8,1±0,34	9,8±0,42	18,9±2,11	38,8±2,09	$p^I < 0,01$ $p^{II} < 0,001$
	$p > 0,05$		$p < 0,02$		
ИЛ-6, пг/мл	6,9±0,72	8,6±0,39	23,4±3,11	52,1±4,21	$p^I < 0,02$ $p^{II} < 0,001$
	$p > 0,05$		$p < 0,05$		
ИЛ-17A, нг/мл	51,4±6,8	46,3±7,1	129,3±9,7	261,1±12,3	$p^I < 0,01$ $p^{II} < 0,001$
	$p > 0,05$		$p < 0,01$		
ИЛ-40, пг/мл	0,9±0,04	0,5±0,02	18,5±2,21	39,2±4,19	$p^I < 0,001$ $p^{II} < 0,0001$
	$p > 0,05$		$p < 0,01$		

Примечание: достоверность различий между показателями здоровых и больных РА: p^I – в I фазе и p^{II} – во II фазе менструального цикла.

Изучение корреляционных взаимосвязей между цитокинами и женскими половыми гормонами выявило наличие различий между группами (таблица 5). Анализ показал, что выявляется сильная прямая корреляционная связь прогестерона с ФНО-α, особенно во второй фазе менструального цикла у больных ($r=0,89$). У здоровых женщин показатели ИЛ-6 и ИЛ-17A в обе фазы менструального цикла с прогестероном имели слабую прямую корреляцию ($r=0,14$ и $r=0,21$; $r=0,19$ и $r=0,11$ соответственно), напротив у больных она стало значимой ($r=0,86$ и $r=0,83$; $r=0,74$ и $r=0,79$ соответственно). Но, обнаружено наличие обратной взаимосвязи прогестерона с ИЛ-40 у здоровых женщин в обе фазы менструального цикла ($r=-0,34$ и $r=-0,49$, когда корреляция становится прямой у больных женщин и особенно значимой во второй фазе цикла ($r=0,82$). Изучение корреляционной взаимосвязи эстрадиола с иммунными показателями показали, что с ФНО-α и ИЛ-17A так у здоровых, так у больных эта связь была отрицательной в обе фазы менструального цикла. Как видно из таблицы 5, корреляционная взаимосвязь между эстрадиолом и ИЛ-40 у здоровых была прямой, а у больных женщин она стала обратной ($r=-0,79$ и $r=-0,68$ соответственно фазам цикла). Значимой корреляции между эстрадиолом и ИЛ-6 не обнаружено.

Таблица 5

Показатели коэффициента корреляционной связи цитокинов с прогестероном и эстрадиолами у женщин с РА и здоровых женщин

Показатели	Здоровые (n=20)				Больные женщины с РА (n=45)			
	Прогестерон		Эстрадиол		Прогестерон		Эстрадиол	
	I фаза	II фаза	I фаза	II фаза	I фаза	II фаза	I фаза	II фаза
ФНО-α	0,45	0,57	-0,64	-0,41	0,52	0,89	-0,24	-0,55
ИЛ-6	0,14	0,21	0,36	0,45	0,86	0,83	0,22	0,35
ИЛ-17A	0,19	0,11	-0,42	-0,25	0,74	0,79	-0,42	-0,34
ИЛ-40	0,34	0,49	0,46	0,58	0,41	0,82	-0,79	-0,68



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 4 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Заключение. Таким образом, в отличие от показателей здоровых женщин, у больных женщин РА, снижение уровней эстрадиола и прогестерона влияют как факторы отрицательно влияющие на секрецию ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-17А и ИЛ-40. При этом, во второй фазе менструального цикла при отсутствии физиологического роста прогестерона происходит их значительная гиперэкспрессия. В свою очередь, изменения концентрации уровня эстрадиола в сыворотке крови больных женщин, способствует увеличению секреции ИЛ-40.

Использованная литература

1. Abdul Hussain 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>.
2. Bauer M, Glenn T, Pilhatsch M, Pfennig A, Whybrow PC. Gender differences in thyroid system function: rel-evance to bipolar disorder and its treatment. Bipolar Dis-ord 2014;16(1):58-71. DOI: 10.1111/bdi.121505.
3. Borchers AT, Gershwin ME. Sociological differences be-tween women and men: implications for autoimmunity. Autoimmun Rev 2012;11(6-7):A413-421. DOI: 10.1016/j.autrev.2011.11.0167.
4. 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>
5. 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>.
6. Neill JD. Knobil and Neill's physiology of reproduction.Third Edition. New York: Academic Press; 2005.9. Straub RH. The complex role of estrogens in inflam-mation. Endocr Rev 2007;28(5):521-74. DOI: 10.1210/er.2007-0001.
7. Norbutoev O., Akhmedov K. et al. Treatment and Genotypic Characteristics of Patients with Rheumatoid Arthritis //BIO Web of Conferences. – EDP Sciences, 2025. – T. 151. – C. 04030.
8. Pierdominici M, Maselli A, Colasanti T, Giammarioli AM, Delunardo F, Vacirca D, Sanchez M, Giovannetti A, Malorni W, Ortona E. Estrogen receptor profiles in human peripheral blood lymphocytes. Immunol Lett2010;132(1-2):79-85. DOI: 10.1016/j.imlet.2010.06.0038.
9. Quintero OL, Amador-Patarroyo MJ, Montoya-Ortiz G, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. Autoimmune disease and gender: Plausible mechanisms for the female predomi-nance of autoimmunity. J Autoimmun 2012;38(2-3):J109-19. DOI: 10.1016/j.jaut.2011.10.003.
10. Rakhimova M. B., Akhmedov K. S., Rakhimova O. A. ASSOCIATION OF PTPN22 RS2476601 (1858C> T) POLYMORPHISM WITH SUSCEPTIBILITY AND DISEASE ACTIVITY IN RHEUMATOID ARTHRITIS: A CASE-CONTROL STUDY FROM UZBEKISTAN //IMRAS. – 2026. – T. 9. – №. 4. – C. 65-74.
11. Rubtsova K, Marrack P, Rubtsov AV. Sexual dimorphism in autoimmunity. J Clin Invest 2015;125(6):2187-93. DOI: 10.1172/JCI780826.
12. 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>.
13. Shapira Y, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Defining and analyzing geoepidemiology and human autoimmunity. J Autoimmun 2010;34(3):J168-177. DOI: 10.1016/j.jaut.2009.11.0183.
14. Zandman-Goddard G, Peeva E, Shoenfeld Y. Gender and autoimmunity. Autoimmun Rev 2007;6(6): 366-72. DOI: 10.1016/j.autrev.2006.10.0014.