

DOI 10.31718/2077-1096.21.4.184

УДК 612.017:615.27

Мартиненко Р.В., Стецук Є.В., Шепітько В.І., Борута Н.В., Якушко О.С.**ВПЛИВ АНДРОГЕНІВ НА ІМУННІ КЛІТИНИ**

Полтавський державний медичний університет

Увага дослідників останнім часом прикута до ролі тестостерону в регуляції імунних клітин та його впливу на перебіг аутоімунних захворювань та захворювань запального характеру. Розуміння регульованих тестостероном клітинних і молекулярних шляхів та ролі андрогенів у стимулюванні тканинно-специфічних відмінностей у сприйнятливості до запалення може сприяти розробці інноваційних стратегій лікування різних захворювань в залежності від статі. Метою нашого дослідження було проаналізувати новітні дослідження щодо впливу андрогенів на імунокомпетентні клітини. Статеві відмінності у функціях імунної системи обумовлені генетично та опосередковані дією чоловічих та жіночих статевих гормонів. Вроджені мієлоїдні імунні клітини експресують рецептори статевих гормонів і чутливі до статевих гормонів. Андрогени, включаючи дигідротестостерон і тестостерон, пригнічують активність імунних клітин. Вплив тестостерону знижує активність NK-клітин, поверхневу експресію TLR4 на макрофагах, синтез прозапальних продуктів, включаючи TNF- α та синтазу оксиду азоту, утворення лейкотрієну в нейтрофілах. Андрогени також впливають на індукуючі стимули, що регулюють активність моноцитів-макрофагів. Тестостерон контролює активацію комплементу. Андрогени чинять пригнічуючу дію на експресію прозапальних цитокінів, знижують продукцію простагландину E2 в моноцитах. Наявність андрогенних рецепторів є важливим фактором для регулювання диференціації нейтрофілів. Андрогенні рецептори регулюють, насамперед, перехід між проліферацією попередників (мієлобластів, промієлоцитів та мієлоцитів) та дозріванням нейтрофілів (метамієлоцитів, паличкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів). Кількість і активність клітин, пов'язаних з вродженим імунітетом, різняться між статями. Самці мають більший відсоток природних кілерів (NK), ніж самки. Фагоцитарна активність нейтрофілів і макрофагів у жінок вища, ніж у чоловіків. Антигенпрезентуючі клітини у жінок ефективніше представляють пептиди, ніж у чоловіків. Статеві відмінності також спостерігаються у вроджених лімфоїдних клітинах, які є лімфоцитами, що регулюють низку імунних відповідей тканин шляхом продукування ефекторних цитокінів.

Ключові слова: андрогени, тестостерон, імунні клітини.

Дослідження є фрагментом дослідницького проекту кафедри гістології, цитології та ембріології «Експериментально-морфологічне вивчення дії криоконсервованих препаратів кордової крові та ембріофетоплацентарного комплексу, дифериліну, етанолу та 1% ефіру метакрилової кислоти на морфофункціональний стан ряду внутрішніх органів», державний реєстраційний № 0119U102925.

Чоловічі та жіночі статеві гормони регулюють імунну систему, що призводить до специфічних відмінностей у проявах багатьох захворювань в залежності від статі. Жінки часто демонструють чудовий захист від інфекцій та деяких пухлин і покращують відповідь на вакцинацію через імуномодулюючу дію естрогенів та прогестерону, проте цей посилений імунітет поєднується зі збільшенням захворюваності на аутоімунні захворювання. Дослідження ролі тестостерону в інфекційних захворюваннях, аутоімунитеті та раку виявили прямий вплив дію чоловічих статевих гормонів (тестостерону, дигідротестостерону) на розвиток та функцію імунних клітин із загальним результатом імуносупресії [1,2].

Увага дослідників останнім часом прикута до ролі тестостерону в регуляції імунних клітин та його впливу на перебіг аутоімунних захворювань та захворювань запального характеру. Розуміння регульованих тестостероном клітинних і молекулярних шляхів та ролі андрогенів у стимулюванні тканинно-специфічних відмінностей у сприйнятливості до запалення може сприяти розробці інноваційних стратегій лікування різних захворювань в залежності від статі.

Метою нашого дослідження було проаналізувати новітні дослідження щодо впливу андрогенів

на імунокомпетентні клітини.

Характер імунної відповіді залежить від біологічної статі та віку та відрізняється між чоловіками та жінками. Статеві відмінності у функціях імунної системи обумовлені генетично та опосередковані дією чоловічих та жіночих статевих гормонів. Вроджені мієлоїдні імунні клітини експресують рецептори статевих гормонів і чутливі до статевих гормонів [3,4].

Багато клітин імунної системи мають функціональні рецептори статевих гормонів, такі як CD8-позитивні Т-клітини, В-клітини і моноцити/макрофаги. Було виявлено, що 17 β -естрадіол інгібує клітинний апоптоз, збільшує вироблення антитіл В-клітинами та чинить дозозалежний вплив на функції Т-клітин. В той час, як андрогени мають протилежний ефект на імунну відповідь. Клінічна епідеміологія однозначно підтверджує більш високу поширеність аутоімунних захворювань у суб'єктів жіночої статі порівняно з суб'єктами чоловічої статі [5,6].

Андрогени, включаючи дигідротестостерон і тестостерон, пригнічують активність імунних клітин. Вплив тестостерону знижує активність NK-клітин, поверхневу експресію TLR4 на макрофагах, синтез прозапальних продуктів, включаючи TNF- α та синтазу оксиду азоту, утворення лей-

котрієну в нейтрофілах. Тестостерон і дигідротестостерон збільшують синтез IL-10 і трансформуючого фактора росту- β (TGF β), викликаючи посилення протизапальних реакцій за допомогою сигналізації рецепторів андрогенів. [7,8].

Дослідження [9,10] показали значне пригнічення росту моноцитарної клітинної лінії людини, активованої IFN- γ та обробленої тестостероном, порівняно з клітинами, обробленими естрадіолом. Також, у клітинах, оброблених тестостероном, виявлено, що експресія PCNA при імунотоксичному аналізі зменшилася на 24% порівняно з необробленими клітинами та зменшилася на 40% порівняно з клітинами, обробленими естрадіолом. Дане дослідження виявило протилежний вплив статевих гормонів на культури активованих моноцитарних/макрофагових клітин (клітини TNP-1) щодо їх модулюючого впливу на клітинну проліферацію та/або апоптоз. Так, естрадіол збільшував експресію маркерів росту та проліферації клітин, тоді як тестостерон викликав збільшення експресії, розщепленої PARP, що свідчить про пошкодження ДНК та апоптоз.

Відповіді моноцитів-макрофагів залежать від концентрації статевих гормонів, експресії андрогенових рецепторів і від індукуючих стимулів, яким піддається макрофаг. Так, [11] дійшли висновку, що андрогени посилювали, а не пригнічували поляризацію макрофагів M2, у моделі мишей з алергічним запаленням легенів. Це вказувало на специфічну для клітин роль андрогенів. Дигідротестостерон також посилював поляризацію макрофагів M2, стимульованих IL-4, *in vitro*. На моделі мишей, що не мали андрогенних рецепторів у моноцитах/макрофагах (AR^{lox}LysMCre), було виявлено, що у мишей-самців спостерігалось зниження залучення еозинофілів та зменшення запалення легенів через порушення поляризації M2. Відмічено зменшення кількості хемокінів, що стимулюють еозинофіли, та IL-5 у альвеолярних макрофагах з дефіцитом андрогенних рецепторів.

Андрогени також впливають на індукуючи стимули, що регулюють активність моноцитів-макрофагів. Тестостерон контролює активацію комплекта. Андрогени чинять пригнічуючу дію на експресію прозапальних цитокинів, знижують продукцію простагландину E2 в моноцитах [12].

Описані також статеві відмінності в процесі диференціювання моноцитів у червоному кістковому мозку. Макрофагальний колоніестимулюючий фактор мав більш високий рівень експресії у червоному кістковому мозку мишей-самців у порівнянні з мишами-самками. Клітини червоного кісткового мозку чоловіків, культивовані *in vitro*, демонстрували збільшення кількості моноцитарних та моноцит-гранулоцитарних колонієутворюючих одиниць (CFU-M та CFU-GM) у порівнянні з жіночими, що свідчило про підвищену моноцитарну диференціацію [13].

На експериментальних моделях мишей, в яких було генетично видалена експресія андро-

генних рецепторів у мієлоїдних клітинах та шляхом використання фармакологічного інгібування андрогенних рецепторів була досліджена роль сигналізації андрогенів у моноцитарній диференціації. Генетична делеція андрогенних рецепторів в мієлоїдних клітинах призвела до зниження моноцитарного розвитку *in vivo*. Аналогічний ефект був при фармакологічному пригніченні сигналізації андрогенних рецепторів *in vitro*. Однак, зміна моноцитарної диференціації за відсутності сигналізації андрогенних рецепторів не призвела до зменшення кількості циркулюючих мієлоїдних клітин, проте змінювався якісний склад моноцитів крові у бік зменшення відсотка класичних моноцитів. Крім того, експресія андрогенних рецепторів у зрілих мієлоїдних клітинах може впливати на мікросередовище кісткового мозку, змінюючи моноцитарну диференціацію. [14].

Упередження статі в моноцитарному розвитку відбувається в постпубертатному періоді, коли відбуваються коливання статевих гормонів, що свідчить про роль сигналізації статевих гормонів у регуляції моноцитарного розвитку. Зокрема, позитивна роль сигналізації тестостерону та рецепторів андрогенів може пояснити спостережувані статеві відмінності. У людей чоловіки мають більшу частку моноцитів крові порівняно з жінками [15].

Під час запалення очеревини у самців мишей спостерігався більший приріст класичних моноцитів крові порівняно з самками [16].

В той же час, дослідження впливу андрогенів на функцію макрофагів вказують на імунопригнічуючий ефект. Епідеміологічні дослідження визначили чоловічу стать як незалежний фактор ризику розвитку важкої інфекції порівняно з жінками. Було показано, що чоловічі статеві гормони мають пригнічуючий вплив на клітинно-опосередковану імунну відповідь, включаючи макрофаги [17]. Запалення є ключовим гравцем у розвитку та прогресуванні ішемічної хвороби серця. Тестостерон послаблює запальну реакцію, пригнічуючи експресію TNF- α та IL-1 β у стимульованих людських макрофагах, культивованих *in vitro* [18].

Експресія андрогенних рецепторів виявлена у різних лініях імунних клітин, включаючи нейтрофіли, тучні клітини, макрофаги, В-клітини та Т-клітини, що свідчить про участь андрогенів та їх рецепторів у регуляції функцій імунної системи. Андрогенові рецептори експресувались в різних за ступенем зрілості нейтрофілах - від проліферативних попередників (мієлобластів, промієлоцитів та мієлоцитів) до метамієлоцитів, паличкоядерних та зрілих нейтрофілів, без різниці між чоловіками та жінками [19].

Дослідження на мишах, позбавлених андрогенних рецепторів (ARKO), встановили, що наявність андрогенних рецепторів для диференціювання нейтрофільних гранулоцитів є більш значущим, ніж самі андрогени. У таких мишей був значно знижений рівень мієлоци-

тів/метамієлоцитів та зрілих нейтрофілів, але не мієлобластів та промієлоцитів. Таким чином, наявність андрогенних рецепторів є важливим фактором для регулювання диференціації нейтрофілів. Андрогенні рецептори регулюють, насамперед, перехід між проліферацією попередників (мієлобластів, промієлоцитів та мієлоцитів) та дозріванням нейтрофілів (метамієлоцитів, паличкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів). Також у мишей ARKO спостерігалися функціональні дефекти нейтрофілів: нейтрофіли зберігали нормальні властивості фагоцитозу, але менше реагували на стимуляцію проліферації гранулоцит колонієстимулюючим фактором та на міграційні сигнали *in vitro*. [20]

Було помічено, що тестостерон може сприяти підтримці імуносупресивних нейтрофілів у мишей-самців, що вказує на новий механізм захисту від аутоімунних захворювань, включаючи розвиток вовчакоподібної хвороби [21]. На бактеріальній моделі запалення передміхурової залози у щурів-самців було показано, що тестостерон індукує порушення мієлопероксидази та бактерицидної активності у нейтрофілах. Тестостерон збільшує експресію місцевого хемокіну, що призводить до більш високого залучення нейтрофілів до місця інфекції, але в той же час ці клітини демонструють «N2-подібний» фенотип зі зниженою ефективністю знищення бактерій та висока експресія імуномодулюючих молекул, таких як IL10 та TGFβ1. [22] Надмірна або аномальна інфільтрація нейтрофілів у присутності високих концентрацій андрогенів може сприяти пошкодженню тканин та дисфункції органів не тільки після інфікування, а й у неінфекційних умовах. [23]

Спірним залишається питання дії тестостерону на диференціацію та функціонування дендритних клітин. Вважається, що він має імуноінгібуючу функцію, але залишається відкритим питання, чи є цей ефект прямим чи непрямим. [24, 25]

У гонадектомізованих мишей-самців спостерігалось збільшення кількості еозинофілів в кістковому мозку та на периферії. Тестостерон безпосередньо знижував життєздатність та властивості адгезії еозинофілів людини *in vitro*, а дегідророепіандростерон пригнічував перенесення еозинофілів у легені під час інфекції, що свідчило про те, що андрогени впливають на кількість еозинофілів через контроль інфільтрації тканин, а не диференціацію *de novo* в кістковому мозку. Лікування тестостероном не впливало на базофілі, і експресія андрогенних рецепторів цими клітинами не визначена [24].

Тучні клітини шкіри експресують андрогенні рецептори, але рівень андрогенів не впливає на кількість і розподіл цих клітин [26]. Натомість, їх рівень впливає на вивільнення гістаміну [27]. За певних обставин тестостерон безпосередньо індукує експресію IL-33 тучними клітинами, який стимулює генерацію як вроджених лімфоїдних

клітин, так і базофілів, які, продукують Th2-асоційовані цитокіни та сприяють переходу класу антитіл до IgE [28].

Ряд досліджень виявили сильні кореляції між низьким рівнем тестостерону і підвищенням кількості В-клітин, а високі рівні тестостерону у чоловіків корелюють зі слабшою реакцією на вакцинацію шляхом зменшення вироблення антитіл [29, 30]. Лімфопоез В-клітин пригнічується андрогенами як прямо, так і опосередковано через вплив на стромальні клітини кісткового мозку [31].

Значною мірою залежать від андрогенів розміри тимусу та розвиток тимоцитів. У чоловіків з дефіцитом або нечутливістю до тестостерону внаслідок гонадектомії або дефіциту андрогенних рецепторів спостерігалось збільшення тимусу. Андрогени також обмежують загальну кількість Т-клітин, що мешкають на периферії. У постпубертатних гонадектомізованих мишах-самцях відмічались більші периферичні лімфоїдні органи, в яких розміщена більша кількість лімфоцитів, включаючи як CD4+, так і CD8+ Т-клітини. При зменшенні концентрації або відсутності андрогенів спостерігалось збільшення периферичних лімфоїдних органів, що може бути пов'язане з підвищенням вивільнення та/або зменшенням периферичної загибелі Т-клітин. Дослідження *in vitro* показало, що дигідротестостерон може неселективно викликати загибель Т-клітин у периферичних органах імунної системи [32, 33, 34, 35].

Кількість і активність клітин, пов'язаних з вродженим імунітетом, різняться між статями. Самці мають більший відсоток природних кілерів (NK), ніж самки. Фагоцитарна активність нейтрофілів і макрофагів у жінок вища, ніж у чоловіків. Антигенпрезентуючі клітини у жінок ефективніше представляють пептиди, ніж у чоловіків. Статеві відмінності також спостерігаються у вроджених лімфоїдних клітинах, які є лімфоцитами, що регулюють низку імунних відповідей тканин шляхом продукування ефektorних цитокінів [8].

Висновки

Проведений аналіз літературних джерел щодо впливу андрогенів на імунокомпетентні клітини показав, що тестостерон та його аналоги мають неоднозначний вплив на клітини імунної системи. Його вплив залежить від наявності чи відсутності андрогенних рецепторів, концентрації гормонів та факторів, що регулюють диференціювання та розвиток клітин. Часто андрогени чинять не тільки безпосередній вплив на імунокомпетентні клітини, але також можуть регулювати їх активність опосередковано через клітини мікрооточення.

Таким чином, вплив андрогенів на розвиток та диференціювання клітини мієлоїдного паростка червоного кісткового мозку потребує подальших досліджень.

Література

1. Jorgensen TN, Kovats S, Lotter H. Effects of Androgens on Immunity to Self and Foreign. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:3476.
2. Pytetska NI, Holub A. Vplyv statevykh hormoniv na imunitet [Influence of sex hormones on immunity]. *Hender. Ekoloohia. Zdorovia [Gender. Ecology. Health] : materialy VI Mizhnarodnoi naukovo-praktychnoi konferentsii, Kharkiv, 18-19 kvitnia 2019. p. 153-154. (Ukrainian).*
3. Brodin P, Davis MM. Human immune system variation. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(1):21-29.
4. Sellau J, Groneberg M, Lotter H. Androgen-dependent immune modulation in parasitic infection. *Semin Immunopathol*. 2019;41(2):213-224.
5. Pennell LM, Galligan CL, Fish EN. Sex affects immunity. *J Autoimmun*. 2012;38(2-3):J282-91.
6. Moulton VR. Sex Hormones in Acquired Immunity and Autoimmune Disease. *Front Immunol*. 2018;9:2279.
7. Klein SL. Immune cells have sex and so should journal articles. *Endocrinology*. 2012;153(6):2544-2550.
8. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(10):626-38.
9. Cutolo M, Sulli A, Craviocto C, Felli L, Pizzorni C, Seriole B, Villaggio B. Antiproliferative-antiinflammatory effects of methotrexate and sex hormones on cultured differentiating myeloid monocytic cells (THP-1). *Ann N Y Acad Sci*. 2002;966:232-7.
10. Cutolo M, Capellino S, Montagna P, Giorzo P, Sulli A, Villaggio B. Sex hormone modulation of cell growth and apoptosis of the human monocytic/macrophage cell line. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(5):R1124-R1132.
11. Becerra-Diaz M, Strickland AB, Keselman A, Heller NM. Androgen and androgen receptor as enhancers of M2 macrophage polarization in allergic lung inflammation. *J Immunol*. 2018;201:2923-33.
12. Becerra-Diaz M, Song M, Heller N. Androgen and Androgen Receptors as Regulators of Monocyte and Macrophage Biology in the Healthy and Diseased Lung. *Front Immunol*. 2020;11:1698. Published 2020 Aug 7.
13. Gupta V, Singh SM. Gender dimorphism in the myeloid differentiation of bone marrow precursor cells in a murine host bearing a T cell lymphoma. *J Reprod Immunol*. 2007;74(1-2):90-102.
14. Consiglio CR, Gollnick SO. Androgen Receptor Signaling Positively Regulates Monocytic Development. *Front Immunol*. 2020;11:519383.
15. Piasecka B, Duffy D, Urrutia A, et al. Distinctive roles of age, sex, and genetics in shaping transcriptional variation of human immune responses to microbial challenges. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018; 115(3):E488-97.
16. Kay E, Gomez - Garcia L, Woodfin A, et al. Sexual dimorphisms in leukocyte trafficking in a mouse peritonitis model. *J Leukoc Biol*. 2015;98(5):805-17.
17. Angele MK, Pratschke S, Hubbard WJ, Chaudry IH. Gender differences in sepsis: cardiovascular and immunological aspects. *Virulence*. 2014;5:12-9.
18. Corcoran MP, Meydani M, Lichtenstein AH, et al. Sex hormone modulation of proinflammatory cytokine and C-reactive protein expression in macrophages from older men and postmenopausal women. *J Endocrinol*. 2010;206:217-24.
19. Mantalaris A, Panoskaltis N, Sakai Y, et al. Localization of androgen receptor expression in human bone marrow. *J Pathol*. 2001;193(3):361-6.
20. Chuang KH, Altuwajri S, Li G, et al. Neutropenia with impaired host defense against microbial infection in mice lacking androgen receptor. *J Exp Med*. 2009;206(5):1181-1199.
21. Trigunaite A, Khan A, Der E, et al. Gr-1(high) CD11b+ cells suppress B cell differentiation and lupus-like disease in lupus-prone male mice. *Arthritis Rheum*. 2013;65:2392-402.
22. Scalerandi MV, Peinetti N, Leimgruber C, et al. Inefficient N2-Like Neutrophils Are Promoted by Androgens During Infection. *Front Immunol*. 2018;9:1980.
23. Hofer MD, Cheng EY, Bury MI, et al. Androgen supplementation in rats increases the inflammatory response and prolongs urethral healing. *Urology*. 2015;85(3):691-7.
24. Gubbels Bupp MR, Jorgensen TN. Androgen-Induced Immunosuppression. *Front Immunol*. 2018;9:794.
25. Ben-Batalla I, Vargas-Delgado ME, von Amsberg G, et al. Influence of androgens on immunity to self and foreign: effects on immunity and cancer. *Front Immunol*. 2020;11:1184-1204.
26. Chen W, Beck I, Schober W, et al. Human mast cells express androgen receptors but treatment with testosterone exerts no influence on IgE-independent mast cell degranulation elicited by neuromuscular blocking agents. *Exp Dermatol*. 2010;19:302-4.
27. Lima AP, Lunardi LO, Rosa E Silva AA. Effects of castration and testosterone replacement on peritoneal histamine concentration and lung histamine concentration in pubertal male rats. *J Endocrinol*. 2000;167(1):71-5.
28. Russi AE, Ebel ME, Yang Y, Brown MA. Male-specific IL-33 expression regulates sex-dimorphic EAE susceptibility. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018; 115(7):E1520-E1529.
29. Olsen NJ, Kovacs WJ. Effects of androgens on T and B lymphocyte development. *Immunol Res*. 2001;23(2-3):281-8.
30. Furman D, Hejblum BP, Simon N, et al. Systems analysis of sex differences reveals an immunosuppressive role for testosterone in the response to influenza vaccination. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(2):869-74.
31. Wilhelmson AS, Stubelius A, Borjesson AE, et al. Androgens regulate bone marrow B lymphopoiesis in male mice by targeting osteoblast-lineage cells. *Endocrinology*. 2015;156:1228-36.
32. Olsen NJ, Olson G, Viselli SM, et al. Androgen receptors in thymic epithelium modulate thymus size and thymocyte development. *Endocrinology*. 2001;142:1278-83.
33. Sutherland JS, Goldberg GL, Hammett MV, et al. Activation of thymic regeneration in mice and humans following androgen blockade. *J Immunol*. 2005;175:2741-53.
34. Roden AC, Moser MT, Tri SD, et al. Augmentation of T cell levels and responses induced by androgen deprivation. *J Immunol*. 2004;173:6098-108.
35. Jia T, Anandhan A, Massilamany C, et al. Association of autophagy in the cell death mediated by dihydrotestosterone in autoreactive T cells independent of antigenic stimulation. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2015;10:620-34.

Реферат

ВЛИЯНИЕ АНДРОГЕНОВ НА ИММУННЫЕ КЛЕТКИ

Мартыненко Р.В., Стецук Е.В., Шепитько В.И., Боруа Н.В., Якушко Е.С.

Ключевые слова: андрогены, тестостерон, иммунные клетки.

Внимание исследователей в последнее время привлекает роль тестостерона в регуляции иммунных клеток и его влияния на течение аутоиммунных заболеваний и заболеваний воспалительного характера. Понимание регулируемых тестостероном клеточных и молекулярных путей и роли андрогенов в стимулировании тканево-специфических отличий в восприимчивости к воспалению может способствовать разработке инновационных стратегий лечения различных заболеваний в зависимости от пола. Целью нашего исследования было проанализировать новейшие исследования влияния андрогенов на иммунокомпетентные клетки. Половые отличия в функциях иммунной системы обусловлены генетически и опосредованы действием мужских и женских половых гормонов. Врожденные миелоидные иммунные клетки экспрессируют рецепторы половых гормонов и чувствительны к половым гормонам. Андрогены, включая дигидротестостерон и тестостерон, ингибируют активность иммунных клеток. Воздействие тестостерона снижает активность NK-клеток, поверхностную экспрессию TLR4 на макрофагах, синтез провоспалительных продуктов, включая TNF-α и синтазу оксида азота, образование лейкотриена в нейтрофилах. Андрогены также влияют на индуцирующие стимулы, регулирующие активность моноцитов-макрофагов. Тестостерон контролирует активацию комплемента. Андрогены оказывают угнетающее действие на экспрессию провоспалительных цитокинов, снижают продукцию простагландина E2 в моноцитах. Наличие андрогенных рецепторов является важнейшим фактором для регулирования дифференциации нейтрофилов. Андрогенные рецепторы регулируют, прежде

всего, переход между пролиферацией предшественников (миелобластов, промиелоцитов и миелоцитов) и созреванием нейтрофилов (метамиелоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов). Количество и активность клеток, связанных с врожденным иммунитетом, различаются между полами. Самцы имеют больший процент природных киллеров (NK), чем самки. Фагоцитарная активность нейтрофилов и макрофагов у женщин выше, чем у мужчин. Антигенпрезентирующие клетки у женщин более эффективно представляют пептиды, чем у мужчин. Половые отличия также наблюдаются во врожденных лимфоидных клетках, являющихся лимфоцитами, регулируемыми ряд иммунных ответов тканей путем продуцирования эффекторных цитокинов.

Summary

EFFECT OF ANDROGENS ON IMMUNE CELLS

Martynenko R.V., Stetsuk Ye.V., Shepitko V.I., Boruta N.V., Yakushko O.S.

Key words: androgens, testosterone, immune cells.

In recent years, much attention of researchers has been paid to the role of testosterone in the regulation of immune cells and its influence on the course of autoimmune diseases and inflammatory diseases. Better understanding of testosterone-regulated cellular and molecular pathways and the role of androgens in stimulating tissue-specific differences in inflammation susceptibility can lead to the development of innovative treatment strategies for a variety of diseases depending on gender. The aim of this study is to analyze the latest research on the effect of androgens on immunocompetent cells. Sex differences in the functions of the immune system are genetically determined and mediated by the action of male and female sex hormones. Myeloid immune cells express sex hormone receptors and are sensitive to sex hormones. Androgens, including dihydrotestosterone and testosterone, inhibit the activity of immune cells. Effects of testosterone restricts the activity of NK cells, the surface expression of TLR4 on macrophages, the synthesis of pro-inflammatory products, including TNF- α and nitric oxide synthase, and the formation of leukotriene in neutrophils. Androgens also affect inducing stimuli that regulate the activity of monocyte-macrophages. Testosterone controls complement activation. Androgens have a suppressive effect on the expression of pro-inflammatory cytokines, reduce the production of prostaglandin E2 in monocytes. The presence of androgen receptors is important factor in regulating neutrophil differentiation. Androgen receptors regulate, first of all, the transition between the proliferation of precursors (myeloblasts, promyelocytes and myelocytes) and the maturation of neutrophils (metamyelocytes, band and segmented neutrophils). The number and activity of cells associated with innate immunity differ between the sexes. Males have a higher natural killer (NK) percentage than females. Phagocytic activity of neutrophils and macrophages in women is higher than in men. Antigen-presenting cells in women are more efficiently presented by peptides than in men. Sex differences are also observed in innate lymphoid cells, which are lymphocytes that regulate a number of tissue immune responses by producing effector cytokines.