

# ПОЛОВОЙ ДИМОРФИЗМ И ГЕНДЕР ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Авторы: Являнская Ольга Сергеевна (Курский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации)  
Рыжова Алина Сергеевна (ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации)

Аннотация: При инфекционных заболеваниях различия в состоянии здоровья между мужчинами и женщинами являются результатом взаимодействия биологических и социокультурных факторов. Следовательно, возраст, сопутствующие заболевания, генетическая предрасположенность, географическое распределение патогенов, поведение в отношении здоровья и гормональные влияния – это лишь некоторые из примеров разнообразия механизмов, объясняющих половые различия. Эти разнообразные факторы затрудняют разграничение того, что связано с полом как биологической сущностью и гендером как социальным феноменом. Действительно, сопутствующие заболевания, воздействие патогенов, поведение в отношении здоровья и доступ к медицинской помощи препятствуют развитию большинства инфекционных заболеваний. Половой диморфизм также влияет на процессы, включая иммунную систему, используемые макроорганизмом для борьбы с инфекцией.

Ключевые слова: инфекционные болезни, гендер, половой диморфизм, COVID-19, иммунитет

## **Введение**

Большинство эпидемиологических исследований показали, что мужской пол является фактором риска инфекционных заболеваний. Следовательно, женщины демонстрируют более высокую способность распознавать патогенные микроорганизмы, задействовать больше врождённых иммунных клеток и запускать более сильные адаптивные иммунные реакции, чем мужчины.

## **Цель**

Поскольку большое количество работ посвящены роли полового диморфизма в противоинфекционном иммунитете, нашей целью является краткое изложение критических иммунных проблем.

## **Материал и методы исследования**

При выполнении данной работы были использованы следующие методы: метод аналогии, метод обобщения, метод сравнительного анализа, метод синтеза, метод анализа изучаемой литературы.

## **Результаты исследования и их обсуждение**

Врождённое распознавание патогенов включает многочисленные мембранные и цитозольные молекулы, включая Toll-подобные рецепторы (TLR). В то время как экспрессия TLR4 выше в нейтрофилах и макрофагах у мужчин, экспрессия TLR7 выше у женщин [1;2].

Набор врождённых иммунных клеток стимулируется медиаторами воспаления. В ответ на липополисахарид (ЛПС) циркулирующие моноклеарные клетки мужчин продуцируют больше фактора некроза опухоли (TNF), чем у женщин [3]. Это открытие подтверждается наблюдением за сепсисом, при котором у мужчин вырабатывается больше воспалительных цитокинов и меньше противовоспалительных цитокинов, чем у женщин [4;5]. С другой стороны, моноклеарные клетки мужчин продуцируют больше IL-10, иммунорегулирующего цитокина врождённых и адаптивных иммунных реакций, в ответ на вирусные инфекции через пути TLR8 и TLR9, чем моноклеарные клетки женщин [6].

Более того, адаптивные иммунные реакции кажутся более эффективными у женщин, чем у мужчин. Реакция антител у женщин обычно выше, чем у мужчин [7]. У женщин наблюдается повышенное количество В-клеток, продуцирующих иммуноглобулин, и более высокие исходные уровни иммуноглобулина. Сообщалось, что репертуар В-клеток усиливает это различие [8]. У женщин выше исходный уровень  $CD4^+$ . Количество Т-клеток и более высокое соотношение  $CD4^+/CD8^+$ , чем у мужчин соответствующего возраста, тогда как у мужчин исходное количество  $CD8^+$  Т-клеток выше [8]. Следовательно, борьба иммунной системы с инфекционными патогенами зависит от полового диморфизма.

Эстрадиол, вероятно, является наиболее широко исследованным половым гормоном. Низкие концентрации эстрадиола способствуют реакциям Th1-типа и клеточно-опосредованному иммунитету, тогда как высокие концентрации эстрадиола индуцируют реакции Th2-типа и гуморальный иммунитет [9; 10]. Известно, что прогестерон и тестостерон обладают широким противовоспалительным действием и подавляют врождённые иммунные реакции [9; 11].

Кастрация самцов мышей снижает чувствительность хозяина к определенным инфекциям, тогда как введение тестостерона самкам мышей повышает их восприимчивость к этим инфекциям [12-15]. Эстрадиол защищает самок крыс от бактериального сепсиса и ослабляет повреждения тканей, вызванные *Helicobacter pylori* у мышей (11;12; 7).

Беременность – это период серьёзных гормональных изменений с особой восприимчивостью к инфекциям и риском осложнений для плода и матери. В течение первого триместра риск передачи инфекций плоду встречается редко, но часто приводит к выкидышу, в то время как инфекции в третьем триместре могут привести к осложнениям для матери и плода [3;7]. Известно, что восприимчивость к листериозу,

токсоплазмозу, кандидозу и ВИЧ-инфекции увеличивается во время беременности [2]. Риск заражения листериозом у беременных женщин в 20 раз выше, чем у небеременных, а риск сероконверсии токсоплазмоза увеличивается в 2,2 раза во время беременности [3].

Тяжесть инфекции повышается у беременных женщин; они в семь раз чаще попадают в больницу, в два раза чаще умирают от вируса гриппа, чем небеременные женщины [3; 13–15]. Хотя женщины, по-видимому, защищены от инфекционного риска с помощью эстрогенов клинические наблюдения показывают, что во время беременности высокие концентрации эстрогенов вредны для реакции организма на инфекцию.

В течение третьего триместра высокие концентрации эстрадиола и прогестерона предотвращают эффективные иммунные реакции Th1 и стимулируют иммунорегуляторные иммунные реакции Th2.

Инфекции мочевыводящих путей являются наиболее частыми инфекциями во всём мире, встречающимися в 53 067 случаях на 100 000 женщин и в 13 689 случаях на 100 000 мужчин. У женщин в возрасте от 16 до 35 лет вероятность развития инфекций мочевыводящих путей примерно в 35 раз выше, чем у мужчин [10]. Хотя анатомические различия уже давно предлагаются в качестве основного объяснения преобладания женщин, чаще страдающих инфекциями мочевыводящих путей, появляются другие факторы, которые более полно объясняют повышенный риск инфекций мочевыводящих путей у женщин; эти факторы включают половой акт, воздействие противомикробных препаратов, эстрогенный статус, контрацепцию, влияющую на микробиоту влагалища.

У мужчин инфекции нижних дыхательных путей развиваются чаще, чем у женщин, как показано в двухлетнем европейском проспективном исследовании, оценивающем частоту внебольничной пневмонии (16 против 9 случаев на 10 000 человеко-лет) [8; 9]. Напротив, синусит и тонзиллит чаще встречаются у женщин, чем у мужчин; здесь меньший размер устья околоносовых пазух у женщин может объяснять такой диморфизм [10].

В целом, мужчины больше подвержены бактериальным и паразитарным инфекциям, чем женщины, за исключением *Escherichia coli*, *Borrelia burgdorferi* и *Chlamydia trachomatis*.

Половой диморфизм также обнаруживается при раковых заболеваниях, связанных с бактериальными инфекциями [12–15]. По сравнению с женщинами, у мужчин чаще встречается аденокарцинома

желудка, связанная с инфекцией *H. pylori*, и неходжкинские лимфомы, связанные с инфекцией *C. burnetii*, чем у женщин [12; 15]. Напротив, женщины более восприимчивы, чем мужчины, к развитию лимфомы придатков глаза, связанной с инфекцией *Chlamydia psittaci*, и первичных кожных В-клеточных лимфом, связанных с инфекцией *Borrelia burgdorferi* [14; 15].

### **Выводы**

Инфекции – это многофакторные заболевания, на проявление и развитие которых влияют социальная организация и поведение в отношении здоровья. Биологические детерминанты также влияют на течение инфекционных заболеваний, которые частично обусловлены иммунным ответом и подвержены гормональному влиянию и хромосомной предрасположенности. Таким образом, восприимчивость к инфекциям меняется в течение жизни человека. После полового созревания женщины изначально менее восприимчивы к инфекционным заболеваниям из-за их способности мобилизовывать и активировать врождённые и адаптивные иммунные реакции, тогда как во время беременности стимулируется иммунорегуляторный иммунный ответ Th2. У мужчин тестостерон обладает иммуносупрессивными свойствами. Кроме того, генетические факторы определяют исход инфекций и участвуют в восприимчивости и устойчивости к микробным агентам. Некоторые микроорганизмы разработали стратегии, которые используют гормональные или хромосомные влияния для выживания и размножения. Поэтому половой диморфизм необходимо учитывать при разработке противоинфекционных методов лечения.

### **Литература**

1. Abdullah M, Chai P-S, Chong M-Y, Tohit ERM, Ramasamy R, Pei CP, et al. Gender Effect on *In Vitro* Lymphocyte Subset Levels of Healthy Individuals. *Cell Immunol* (2012) 272:214-19. doi: 10.1016/j.cellimm.2011.10.009
2. Aomatsu M, Kato T, Kasahara E, Kitagawa S. Gender Difference in Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Production in Human Neutrophils Stimulated by Lipopolysaccharide and Interferon- $\gamma$ . *Biochem Biophys Res Commun* (2013) 441:220-25. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.10.042
3. Asai K, Hiki N, Mimura Y, Ogawa T, Unou K, Kaminishi M. Gender Differences in Cytokine Secretion by Human Peripheral Blood Mononuclear Cells: Role of Estrogen in Modulating LPS-Induced Cytokine Secretion in an Ex Vivo Septic Model. *Shock* (2001) 16:340-3. doi: 10.1097/00024382-200116050-00003
4. Carrel L, Willard HF. X-Inactivation Profile Reveals Extensive Variability in X-Linked Gene Expression in Females. *Nature* (2005) 434:400-4. doi: 10.1038/nature03479
5. D'Agostino P, Milano S, Barbera C, Di Bella G, La Rosa M, Ferlazzo V, et al. Sex Hormones Modulate Inflammatory Mediators Produced by Macrophages. *Ann N Y Acad*

Sci (1999)

6. Fan H, Dong G, Zhao G, Liu F, Yao G, Zhu Y, et al. Gender Differences of B Cell Signature in Healthy Subjects Underlie Disparities in Incidence and Course of SLE Related to Estrogen. *J Immunol Res* (2014) 2014. doi: 10.1155/2014/814598
7. Grimaldi CM, Cleary J, Dagtas AS, Moussai D, Diamond B. Estrogen Alters Thresholds for B Cell Apoptosis and Activation. *J Clin Invest* (2002) 109:1625–33. doi: 10.1172/JCI14873
8. Klein SL, Flanagan KL. Sex Differences in Immune Responses. *Nat Rev Immunol* (2016) 16:626–38. doi: 10.1038/nri.2016.90
9. Merkel SM, Alexander S, Zufall E, Oliver JD, Huet-Hudson YM. Essential Role for Estrogen in Protection Against *Vibrio Vulnificus*-Induced Endotoxic Shock. *Infect Immun* (2001) 69:6119–22. doi: 10.1128/IAI.69.10.6119-6122.2001
10. Miller L, Hunt JS. Sex Steroid Hormones and Macrophage Function. *Life Sci* (1996) 59:1–14. doi: 10.1016/0024-3205(96)00122-1
11. Ohtani M, Ge Z, García A, Rogers AB, Muthupalani S, Taylor NS, et al. 17 $\beta$ -Estradiol Suppresses *Helicobacter Pylori*-Induced Gastric Pathology in Male Hypergastrinemic INS-GAS Mice. *Carcinogenesis* (2011) 32:1244–50. doi: 10.1093/carcin/bgr072
12. Saia RS, Garcia FM, Cárnio EC. Estradiol Protects Female Rats Against Sepsis Induced by *Enterococcus Faecalis* Improving Leukocyte Bactericidal Activity. *Steroids* (2015) 102:17–26. doi: 10.1016/j.steroids.2015.06.016
13. Schröder J, Kahlke V, Staubach K-H, Zabel P, Stüber F. Gender Differences in Human Sepsis. *Arch Surg* (1998) 133:1200–05. doi: 10.1001/archsurg.133.11.1200
14. Torcia MG, Nencioni L, Clemente AM, Civitelli L, Celestino I, Limongi D, et al. Sex Differences in the Response to Viral Infections: TLR8 and TLR9 Ligand Stimulation Induce Higher IL10 Production in Males. *PloS One* (2012) 7. doi: 10.1371/journal.pone.0039853
15. Yamamoto Y, Saito H, Setogawa T, Tomioka H. Sex Differences in Host Resistance to *Mycobacterium Marinum* Infection in Mice. *Infect Immun* (1991) 59:4089–96. doi: 10.1128/iai.59.11.4089-4096.1991