



Андрогенная депривационная терапия и особенности гормонального статуса у мужчин с COVID-19

© Армаис А. Камалов, Дмитрий А. Охоботов, Ольга Ю. Нестерова, Андрей А. Стригунов, Александр С. Тивтикян

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, д. 1

Аннотация

Более тяжёлое течение новой коронавирусной инфекции у мужчин по сравнению с женской половиной населения привели к детальному изучению гормонального статуса мужчин с COVID-19. Наиболее ранние работы, посвящённые данному вопросу, были сосредоточены на изучении заболеваемости и тяжести течения COVID-19 в зависимости от приёма андрогенной депривационной терапии. При этом разные классы андрогенной депривационной терапии по-разному влияют на концентрацию андрогенов, что не всегда учитывалось при анализе. В связи с этим нами был проведён обзор имеющихся литературных данных с прицельным изучением работ, включавших андрогенную депривационную терапию, односторонне влияющую на концентрацию мужских половых гормонов. Дополнительно были проанализированы работы, сосредоточенные на взаимосвязи COVID-19 и андрогенов (тестостерона и дигидротестостерона).

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; тестостерон; дигидротестостерон; антиандрогенный эффект
Аббревиатуры: ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2); андрогенная депривационная терапия (АДТ); гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ); дигидротестостерон (ДГТ); ингибитор активатора плазминогена-1 (РАИ-1); ингибиторы 5-альфа-редуктазы (5-АРИ); интерлейкин-6 (ИЛ-6); отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ); рак предстательной железы (РПЖ); тестостерон (Т); тканевой активатор плазминогена (tPA); трансмембранная сериновая протеаза 2 (TMPRSS2)

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Вклад авторов:** А.А. Камалов — концепция и разработка дизайна исследования, научное руководство, критический обзор; Д.А. Охоботов — концепция и разработка дизайна исследования, научное редактирование; О.Ю. Нестерова, А.А. Стригунов — обзор публикаций, анализ данных, написание текста рукописи; А.С. Тивтикян — обзор публикаций, анализ данных.
✉ **Корреспондирующий автор:** Ольга Юрьевна Нестерова; e-mail: oy.nesterova@gmail.com
Поступила в редакцию: 11.08.2022. **Принята к публикации:** 08.11.2022. **Опубликована:** 26.12.2022.
Для цитирования: Камалов А.А., Охоботов Д.А., Нестерова О.Ю., Стригунов А.А., Тивтикян А.С. Андрогенная депривационная терапия и особенности гормонального статуса у мужчин с COVID-19. *Вестник урологии*. 2022;10(4):141-154. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-141-154.

Androgen deprivation therapy and hormonal status in men with COVID-19

© Armais A. Kamalov, Dmitry A. Ohobotov, Olga Yu. Nesterova, Andrey A. Strigunov, Alexander S. Tivtikyan

Lomonosov Moscow State University (Lomonosov University)
1 Leninskie Hls., Moscow, 119991, Russian Federation

Abstract

Severe course of COVID-19 among men compared to the female led to a detailed study of the hormonal status of men with COVID-19. The earliest works about this focused on the incidence and severity of COVID-19 depending on the intake of androgen deprivation therapy. At the same time, different classes of androgen deprivation therapy have different effects on androgen concentration that was not always considered in the analysis. In this regard, we conducted a review of the available literature data with a targeted study of works that included androgen deprivation therapy with a unidirectional effect on the concentration of male sex hormones. In addition, we conducted a review of studies focused on the relationship between COVID-19 and androgens (testosterone and dihydrotestosterone).

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; testosterone; dihydrotestosterone; antiandrogen effect
Abbreviations: angiotensin converting enzyme 2 (ACE2); transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2), androgen deprivation therapy (ADT); prostate cancer (PC); testosterone (T); dihydrotestosterone (DHT); gonadotropin-releasing hormone (GnRH); 5-alpha-reductase inhibitors (5-ARI); intensive care unit (ICU); interleukin-6 (IL-6); tissue plasminogen activator (tPA); plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest. **Authors' contribution.** A.A. Kamalov — scientific supervision, critical review, study concept, study design development; D.A. Ohobotov — study concept, study design development, scientific editing; O.Y. Nesterova — literature review, data analysis, drafting the manuscript; A.A. Strigunov — literature review, data analysis, drafting the manuscript; A.S. Tivtikyan — literature review, data analysis.

✉ **Corresponding author:** Olga Yurievna Nesterova; e-mail: oy.nesterova@gmail.com

Received: 08/11/2022. **Accepted:** 11/08/2022. **Published:** 12/26/2022.

For citation: Kamalov A.A., Ohobotov D.A., Nesterova O.Yu., Strigunov A.A., Tivtikyan A.S. Androgen deprivation therapy and hormonal status in men with COVID-19. *Vestn. Urol.* 2022;10(4):141-154. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-141-154.

Введение

В декабре 2019 года в Китае произошла вспышка пневмонии, вызванной неизвестным вирусом, который уже в начале января 2020 года был идентифицирован как представитель семейства коронавирусов, названный SARS-CoV-2. С первых дней было понятно, что вирус отличается чрезвычайно высокой контагиозностью и часто протекает в тяжёлой форме, в результате чего 11 марта 2020 года было объявлено о начале пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)¹.

Более тяжёлое течение заболевания среди мужчин по сравнению с женской половиной населения привели к детальному изучению гормонального статуса мужчин с COVID-19 [1]. Необходимость оценки андрогенного статуса ещё более укрепилась после подтверждения информации о непосредственном влиянии андрогенов на экспрессию сразу двух необходимых для проникновения SARS-CoV-2 в клетку белков, ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) и трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2) [2, 3]. В результате одним из направлений поиска патогенетических методов лечения COVID-19 стали исследования андрогенов и антиандрогенов [4]. Первые работы, посвящённые данному вопросу, были проведены преимущественно ретроспективно, включая в себя пациентов, принимающих андрогенную депривационную терапию (АДТ), направленную на подавление действия андрогенов на разных уровнях гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [5, 6].

На сегодняшний день существует несколько групп препаратов, относящихся к АДТ, каж-

дая из которых по-разному влияет на концентрацию андрогенов (табл. 1) [5, 7 – 10].

Для определения влияния АДТ на заболеваемость и тяжесть течения COVID-19 был проведён ряд независимых исследований [6, 11]. Первой работой, посвящённой данному вопросу, стало исследование, проведённое итальянскими учёными под руководством M. Montopoli в августе 2020 года. Из 5273 пациентов, принимающих АДТ, лишь у 4 мужчин (0,07%) был зафиксирован COVID-19. Таким образом было установлено, что для пациентов с раком предстательной железы (РПЖ), принимающих АДТ, риск инфицирования SARS-CoV-2 в 4 раза меньше, чем для пациентов, не принимающих АДТ, в результате чего исследователями был сделан вывод о снижении восприимчивости к SARS-CoV-2 на фоне АДТ, включающей агонисты и антагонисты ГнРГ и антиандрогены [6].

Вследствие чрезмерно низкого процента заболевших COVID-19 пациентов, принимающих АДТ в исследовании M. Montopoli et al. (2020), последовало несколько комментариев на проведённую работу [12 – 15]. Так, более высокий процент заражения SARS-CoV-2 среди пациентов, принимающих АДТ (отдельно или в комбинации с химиотерапевтическими препаратами или антиандрогенами) был получен в работе O. Caffo et al. (2020). Среди 1949 больных метастатическим РПЖ, принимающих описанную АДТ, у 1,8% пациентов диагностирован COVID-19, что более чем в 20 раз превышало частоту заболеваемости, полученную в работе M. Montopoli et al. (2020). Полученные данные указывали на неблагоприятную функцию АДТ в отношении исхода COVID-19,

¹ World Health Organization Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Accessed on October 19, 2022.

<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>

Таблица 1. Подходы к андрогенной депривационной терапии
Table 1. Approaches to androgen deprivation therapy

Группа АДТ <i>ADT groups</i>	Механизм действия <i>Mechanism of action</i>	Влияние на андрогены <i>Effect on androgens</i>
Антиандрогены: <i>Antiandrogens:</i>		
стероидные <i>steroid</i> нестероидные <i>non-steroidal</i>	Конкуренционное связывание с рецепторами андрогенов <i>Competitive binding to androgen receptors</i>	↓ T, ↓ ДГТ ↓ T, ↓ ДНТ ↑ T, ↑ ДГТ ↑ T, ↑ ДНТ
Агонисты ГнРГ <i>GnRH Agonists</i>	Десенсибилизация рецепторов ГнРГ <i>Desensitization of GnRH receptors</i>	↓ T, ↓ ДГТ ↓ T, ↓ ДНТ
Антагонисты ГнРГ <i>GnRH Antagonists</i>	Блокада рецепторов ГнРГ <i>Blockade of GnRH receptors</i>	↓ T, ↓ ДГТ ↓ T, ↓ ДНТ
Кетоконазол <i>Ketoconazole</i>	Блокада синтеза Т <i>Blockade of T synthesis</i>	↓ T, ↓ ДГТ ↓ T, ↓ ДНТ
Абератерона ацетат <i>Abiraterone acetate</i>		
Ингибиторы 5-альфа-редуктазы <i>5-alpha-reductase inhibitors</i>	Блокада синтеза ДГТ <i>Blockade of DHT synthesis</i>	↑ T, ↓ ДГТ ↑ T, ↓ ДНТ

Примечание. АДТ — андрогенная депривационная терапия; ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон; ДГТ — дигидротестостерон; Т — тестостерон

Note. ADT — androgen deprivation therapy; GnRH — gonadotropin-releasing hormone; DHT — dihydrotestosterone; T — testosterone

однако в связи с отсутствием необходимой контрольной группы (пациенты с РПЖ без АДТ), а также различным влиянием применяемой АДТ на концентрацию андрогенов, было необходимо дальнейшее изучение данного вопроса [13].

Цель исследования: провести обзор имеющихся литературных данных, посвящённых использованию различных типов АДТ, а также особенностям андрогенного статуса при COVID-19.

Алгоритм литературного поиска

Поиск необходимой литературы был проведён в базе данных Medline, в российской научной библиотеке eLibrary.ru и в поисковой системе «Google Scholar». Для литературного поиска были использованы следующие запросы: (androgen-deprivation therapy AND COVID-19; testosterone AND COVID-19; dihydrotestosterone AND COVID-19) для англоязычных статей и (андрогенная депривационная терапия и COVID-19; тестостерон и COVID-19, дигидротестостерон и COVID-19) для русскоязычных статей.

Андрогенная депривационная терапия

Антиандрогены и агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). В исследовании, проведённом на швейцарской

популяции пациентов под руководством R. Gedeberg в 2021 году, была впервые изучена частота летальных исходов среди пациентов с РПЖ, принимающих монотерапию бикалутамидом (n = 5034) (↑ тестостерон (Т), ↑ дигидротестостерон (ДГТ)) или агонистами ГнРГ (n = 4788) (↓ Т, ↓ ДГТ) в период с 2015 по 2020 год. При корректировке частоты смертности с учётом возраста пациентов и индекса коморбидности было показано, что агонисты ГнРГ не влияют на частоту смертности, в то время как приём бикалутамида ассоциирован со снижением смертности в 1,031 раз. Полученные данные косвенно указывали на защитное действие повышенных Т и ДГТ на фоне терапии нестероидными антиандрогенами, в то время как пониженные Т и ДГТ на фоне терапии агонистами ГнРГ были ассоциированы с летальным исходом в период пандемии [16].

Антиандрогены. Данные о потенциально негативной функции андрогенов [13] в течении COVID-19 дали начало целому ряду исследований в отношении антиандрогенной терапии в качестве лечения в остром периоде COVID-19. Так, было показано, что селективный нестероидный антагонист андрогенных рецепторов, проксалутамид снижал риск госпитализации мужчин с COVID-19 на 91,0% [17]. Однако результаты

2 фазы клинических испытаний опровергли высказываемые ранее предположения. Было показано, что длительность госпитализации у пациентов, принимавших энзалутамид в течение одной недели, была значительно выше, чем в контрольной группе пациентов (9 дней и 6 дней соответственно, $p = 0,01$). Помимо этого, пациенты исследуемой группы требовали более длительной респираторной поддержки, а их вероятность выписки была практически в 2 раза меньше, чем у пациентов, не принимающих антиандрогены. Полученные результаты привели исследователей к выводу об отсутствии превентивного или терапевтического эффектов АДТ в отношении COVID-19. Исследователи рекомендовали не использовать данные препараты для профилактики или лечения COVID-19 [18].

Агонисты и антагонисты ГнРГ. Исследование взаимосвязи тяжести COVID-19 и АДТ, имеющей однонаправленное действие на концентрацию Т и ДГТ, у пациентов с РПЖ было проведено под руководством V. G. Patel и опубликовано в июле 2021 года [14]. Из 58 включённых в работу пациентов с РПЖ 22 принимали АДТ, включающую агонисты и антагонисты ГнРГ, одинаково снижающих концентрацию обоих андрогенов, Т и ДГТ. Для пациентов на АДТ, после корректировки с учётом возраста, наличия заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем, частота госпитализаций была значительно ниже, чем для пациентов не принимающих АДТ. Аналогичная тенденция наблюдалась для необходимости респираторной поддержки, которая пациентам, принимающим АДТ, требовалась гораздо реже. Таким образом, полученные данные подтвердили гипотезу о защитном влиянии АДТ, снижающей концентрацию Т и ДГТ, на тяжесть течения COVID-19 [14], опровергая при этом косвенные выводы работы швейцарских исследователей [16].

Исследование, проведённое в США относительно влияния АДТ на заболеваемость и тяжесть течения COVID-19, было размещено в качестве препринта в мае 2021 года. АДТ определялась как приём препаратов агонистов ГнРГ или антиандрогенов (как стероидных, так и нестероидных) в течение 6 месяцев до включения в исследование. Было определено 246087 мужчин, протестированных по поводу SARS-CoV-2. Среди них 3057 получали АДТ. В ходе анализа было

показано, что приём АДТ по поводу РПЖ был ассоциирован с меньшим риском заболеваемости COVID-19 по сравнению с онкологическими пациентами, не принимающими АДТ. В отношении тяжести COVID-19 наличие АДТ было ассоциировано с более лёгким течением заболевания [19]. При этом выборка пациентов в отношении типа АДТ была разнородной, однако, по данным исследователей, большинство пациентов принимали агонисты ГнРГ [19], что могло косвенно указывать на защитное действие именно этого вида АДТ, также опровергая результаты швейцарских исследователей [16].

Ингибиторы 5-альфа-редуктазы (5-АРИ). В рамках изучения влияния ингибиторов 5-АРИ на заболеваемость и тяжесть COVID-19 было проведено исследование с использованием данных британского биобанка. Было показано, что применение 5-АРИ в течение 6-ти месяцев в рамках терапии сопутствующих заболеваний оказывает протективный эффект в отношении восприимчивости COVID-19, уменьшая частоту заболеваемости в 1,25 раз, что, по мнению исследователей, даёт предпосылки назначения данной группы препаратов в рамках комплексной терапии [20]. Полученные результаты были подтверждены в экспериментальном исследовании J. McCoey et al. (2021), где было показано, что симптомы COVID-19 развивались гораздо чаще у пациентов с андрогенной аллопецией, не принимающих ($n = 48$) 5-АРИ и реже у принимающих ($n = 48$) [21].

Результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования EAT-DUTA AndroCoV, направленного на изучение потенциально полезных эффектов 5-АРИ, дутастерида, были опубликованы в феврале 2021 года. Мужчины с подтверждённым COVID-19 были рандомизированы в 2 группы: 44 пациента в дополнение к стандартной терапии получали плацебо (контрольная группа), а 43 пациента получали дутастерид. Исчезновение симптомов COVID-19 после начала терапии дутастеридом происходило значительно быстрее, чем при назначении плацебо. Клиническое выздоровление через 7 дней после начала терапии в контрольной и исследуемой группах наблюдалось в 82,9 и 97,4% случаев соответственно ($p < 0,0001$). Помимо этого, пациенты, принимающие дутастерид, на 7-ой и 14-ый дни после начала приёма

терапии, имели более низкие концентрации ЛДГ, СОЭ, СРБ, Д-димера по сравнению с контрольной группой, что позволило сделать вывод о возможности безопасного и эффективного назначения 5-АРИ при COVID-19 [22].

На основании накопившихся исследований, посвящённых влиянию АДТ на COVID-19, был проведён мета-анализ, включающий более 50000 пациентов. Заболеваемость и тяжесть течения COVID-19 среди пациентов, принимающих и не принимающих АДТ, оказались сопоставимы. Таким образом, имеющаяся на сегодняшний день тенденция указывает на отсутствие защитного эффекта АДТ при COVID-19. Одновременно с этим приём АДТ не увеличивает риск заражения SARS-CoV-2, в результате чего пациенты с РПЖ в разгар пандемии могут безопасно продолжать приём необходимой терапии [23]. Тем не менее проведённый мета-анализ не учитывал характер проводимой АДТ, что может также объяснить отсутствие влияния проводимой терапии на заболеваемость и тяжесть течения COVID-19. Диаметрально противоположные различия сывороточной концентрации андрогенов в случае приёма разных типов АДТ и, соответственно, предполагаемые аналогичные различия заболеваемости и тяжести течения COVID-19 могут уравновешивать друг друга, приводя к незначительным результатам. В связи с этим изучения вопроса влияния различных типов АДТ следует продолжать, учитывая при этом их различное влияние на уровень Т и ДГТ.

Андрогены

Как было сказано выше, регуляция восприимчивости к SARS-CoV-2 принадлежит андрогенам, которые способны увеличивать экспрессию сразу двух необходимых для проникновения вируса рецепторов. Таким образом, логично предположить, что андрогены играют непосредственную роль как в предрасположенности к инфекции, так и в характере её течения. Клинические признаки гиперандрогении, такие как андрогенная алопеция, могут помочь в быстром выявлении пациентов, находящихся в группе риска COVID-19. Так, среди 122 мужчин, госпитализированных главным образом по поводу недостаточности оксигенации, у 79,0% наблюдалась клинически значимая андрогенная алопеция, что также превы-

шало имеющиеся популяционные данные [24]. Дополнительно было показано, что среди пациентов с отсутствием потери волос наблюдалось 15,03% SARS-CoV-2 положительных мужчин, при лёгкой потере волос — 16,83%, при средней — 18,15%, при тяжёлой — 20,05% [25]. Похожие результаты в отношении тяжести COVID-19 были получены в работе исследователей из Бразилии, проведённой под руководством P. Müller Ramos в 2020 году. В исследование было включено почти 1500 пациентов (958 женщин и 516 мужчин), в том числе с андрогенной алопецией. Было показано, что наличие андрогенной алопеции лёгкой степени у мужчин в 1,57 раз увеличивает вероятность более тяжёлого течения COVID-19, а риск утяжеления инфекции возрастает в 1,66 раз при наличии облысения тяжёлой степени [26]. Таким образом, с целью детального понимания взаимосвязи андрогенов с течением COVID-19, целесообразным является дальнейшее определение концентрации Т и ДГТ у болеющих пациентов, а также реконвалесцентов.

Тестостерон. С самого начала пандемии COVID-19 в литературе появлялись многочисленные сообщения о развитии субклинических эпидидимитов и эпидидимоорхитов, что дало начало целому ряду исследований, изучавших влияние COVID-19 на состояние мужской репродуктивной системы. Так, было показано, что у молодых пациентов с лёгким течением COVID-19 (средний возраст 30 лет, n = 15) концентрация Т остаётся в пределах нормальных значений [27]. В исследовании M. Z. Temiz et al. (2021), наоборот, у молодых пациентов с COVID-19 (средний возраст 37 лет, n = 10) концентрация Т на момент госпитализации была значительно ниже, чем у пациентов контрольной группы (n = 10). Однако через 5 дней после лечения параллельно с улучшением клинического состояния повторно измеренный уровень Т не отличался от результатов здоровых добровольцев, что указывало на отсутствие гормональных изменений в краткосрочном периоде после COVID-19 [28]. Полученные данные были подтверждены рядом других исследований. Так, в работе A. Gul et al. (2021) было показано, что концентрация общего Т у мужчин, измеренная до начала пандемии COVID-19 и через 3 месяца после выздоровления, практически одинакова [29], что подтверждают и результаты

российского исследования, опубликованного в феврале 2022 года, где концентрация Т через 3 месяца после COVID-19 остаётся сопоставимой с контрольной группой здоровых добровольцев [30]. Непосредственно после заболевания COVID-19 концентрация Т, по результатам исследования E. Koç и B.V. Keseroğlu (2021) значительно падает [31], а в течение 7 месяцев после перенесённой инфекции существенно возрастает по сравнению с измеренным во время госпитализации значением [32].

Таким образом, большинство имеющих на сегодняшний день результатов говорит об отсутствии влияния инфекции на концентрацию андрогенов в постинфекционном периоде, однако не объясняют происходящие во время острой фазы изменения [31, 32], для изучения которых необходимо измерять концентрацию Т непосредственно до заболевания, что и было сделано в исследовании X. С. Ибишева и соавт., опубликованном в ноябре 2021 года [33]. Было обследовано 20 пациентов до и через 3 и 6 месяцев после перенесённого COVID-19. Через 3 месяца определялось снижение уровня Т по сравнению с исходным значением до пандемии, а через 6 месяцев восстановления целевой концентрации Т не наблюдалось. Изучение гемодинамических показателей паренхиматозных артерий яичек показало снижение максимальной и минимальной скоростей кровотока, а также увеличение индекса резистентности, что свидетельствовало об ухудшении кровотока в яичках в отдалённом периоде реконвалесценции. Полученные данные свидетельствовали о длительном и стойком влиянии SARS-CoV-2 на функцию яичек [33].

Для подтверждения сделанных выводов необходимо проведение исследований с привлечением большего количества пациентов, что в условиях пандемии затруднено в связи с невозможностью прогнозирования заболевания и, соответственно, невозможностью измерения Т до начала инфекции. В связи с этим в феврале 2022 года под руководством С. Li было опубликовано исследование, сосредоточенное на изучении изменений, происходящих в яичках как непосредственно после заражения SARS-CoV-2, так и в отдалённом периоде инфекции, на животной модели (в качестве экспериментальных животных были использованы хомяки мужского пола).

Заражение хомяков вирусом воздушно-капельным путём приводило к развитию пневмонии, наличие которой подтвердилось последующим гистологическим исследованием. На 4-й и 7-ой дни после заражения было отмечено значительное снижение концентрации сывороточного Т по сравнению с исходным значением, указывая тем самым на субклиническое повреждение яичек во время острой фазы COVID-19, которое было подтверждено при гистологическом исследовании. Было показано, что в первую неделю после инфицирования SARS-CoV-2 отмечалась дегенерация семенных канальцев, многочисленные кровоизлияния и участки некроза с повреждением в том числе клеток Sertoli и клеток Leydig, что сопровождалось увеличенной экспрессией провоспалительных цитокинов (интерферонов α и γ , интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли α). При этом описанные изменения у контрольной группы животных, заражённых вирусом H1N1, не наблюдалось. На 120-й день после заражения, когда лёгочные изменения уже регрессировали, у животных по-прежнему определялся пониженный уровень Т, а также было отмечено уменьшение массы и объёма яичек, что было сопряжено с частичной дегенерацией семенных канальцев, тубулярными некрозами, дезорганизацией герминогенных клеток при сопоставимой с контрольной группой экспрессией провоспалительных цитокинов [34]. Воспалительные изменения в ткани яичек были отмечены также у умерших от COVID-19 пациентов при аутопсии [30]. Полученные результаты подтвердили сделанные X. С. Ибишевым и соавт. выводы [33], говоря о том, что SARS-CoV-2 может вызывать острое повреждение яичек с последующей хронической атрофией, несмотря на разрешение пневмонии, что вызывало необходимость изучения андрогенного статуса у мужчин как в остром периоде заболевания, так и после перенесённой инфекции.

Измерение Т в остром периоде было проведено в работе M.T. Pagano et al. (2021). Было обследовано 160 пациентов (80 женщин и 80 мужчин), для которых показатель $PaO_2/FiO_2 < 200$ мм рт. ст. указывал на наличие ОРДС средней/тяжёлой степени, а ≥ 200 мм рт. ст. на лёгкий ОРДС или его отсутствие. В ходе анализа было показано, что концентрация Т у мужчин с PaO_2/FiO_2

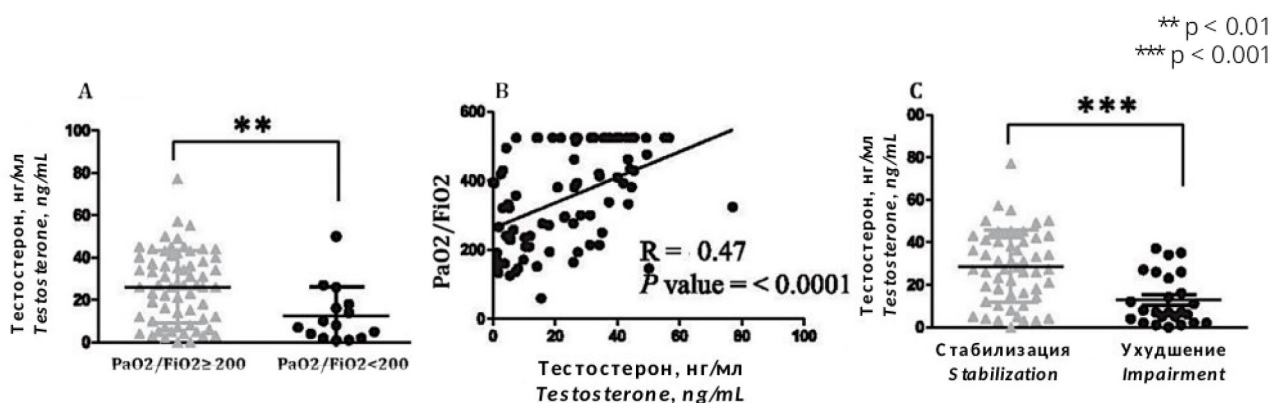


Рисунок 1. Взаимосвязь тестостерона и острого респираторного дистресс-синдрома при COVID-19: А — концентрация тестостерона в зависимости от показателя PaO₂/FiO₂; В — корреляционный анализ для тестостерона и PaO₂/FiO₂; С — концентрация тестостерона в зависимости от динамики состояния мужчин при COVID-19 [35]

Figure 1. The relationship between testosterone and acute respiratory distress syndrome in COVID-19: А — testosterone concentration depending on the PaO₂/FiO₂ index; В — correlation analysis for testosterone and PaO₂/FiO₂; С — testosterone concentration depending on the dynamics of men's condition in COVID-19 [35]

< 200 мм рт. ст. была значительно ниже, чем у пациентов с более благоприятным течением COVID-19 (рис. 1А). При проведении корреляционного анализа было показано, что между показателем PaO₂/FiO₂ и концентрацией Т у мужчин наблюдается положительная корреляционная взаимосвязь ($r = 0,47$; $p < 0,0001$) (рис. 1В). У женщин взаимосвязи Т и тяжести течения COVID-19 обнаружено не было [35].

В исследовании S. Zheng et al., опубликованном в январе 2022 года, была изучена диагностическая ценность изменений Т в прогнозировании тяжести течения COVID-19. Пациенты были разделены на 2 группы:

находящиеся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (1 группа, $n = 23$) и вне ОРИТ (2 группа, $n = 38$). У пациентов, находящихся в ОРИТ, концентрация Т при поступлении была значительно ниже (3,7 нмоль/л), чем у пациентов вне ОРИТ (6,7 нмоль/л), что могло объясняться более старшим возрастом пациентов первой группы. В течение госпитализации концентрация Т у пациентов 2 группы возрастала пропорционально улучшению клинического состояния, в то время как у пациентов первой группы оставался низким (рис. 2). При проведении ROC-анализа было установлено, что максимальной предиктивной функци-

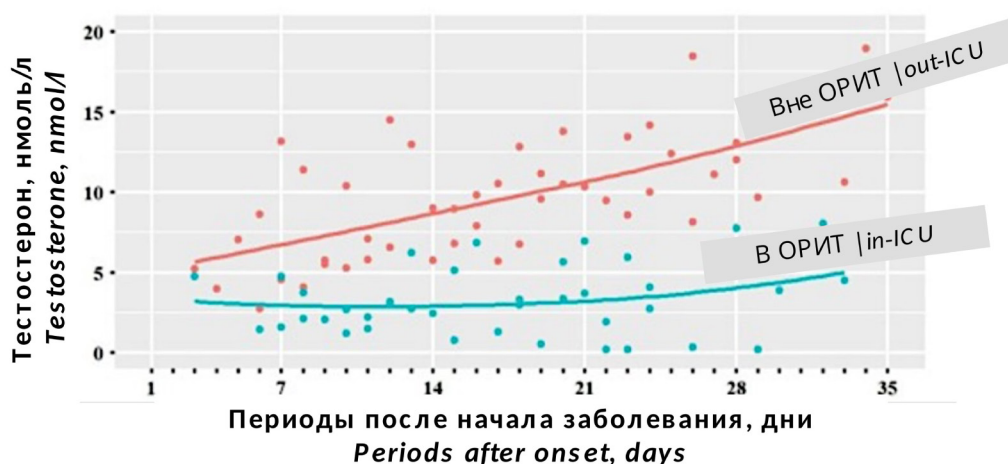


Рисунок 2. Изменение концентрации тестостерона в ходе течения COVID-19 мужчин (ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии) [36]

Figure 2. Change in testosterone concentration during the course of COVID-19 in men (ICU — intensive care unit) [36]

ей в отношении тяжести течения COVID-19 обладает Т, измеренный на второй неделе после начала заболевания (при сравнении с уровнем Т на 1 неделе заболевания). Однако основным ограничением данного исследования являлся возраст пациентов, существенно отличающийся в двух сравниваемых группах, что затрудняло адекватную статистическую обработку данных для получения достоверного результата [36].

Применение молекулярного докинга, позволяющего предсказать наиболее выгодную для образования устойчивого комплекса ориентацию, предоставило дополнительное объяснение защитных свойств Т. Было показано, что Т способен ингибировать основную протеазу SARS-CoV-2, препятствуя тем самым процессингу белков SARS-CoV-2 [37]. Дополнительно ингибирование основной протеазы SARS-CoV-2 усиливается при образовании комплекса Т-интерлейкин-1, что связывают с повышением растворимости Т и, тем самым, увеличением его биологического потенциала [38]. Полученные в ходе молекулярного моделирования результаты дали основания для изучения ингибирующей активности Т в условиях *in vitro*, что было проведено в работе немецкий исследователей под руководством J. Loschwitz в 2021 году. Генетический участок, отвечающий за синтез основной протеазы SARS-CoV-2, с помощью вектора был помещён в клетки *Escherichia coli*, которые затем обрабатывались потенциальными ингибиторами основной протеазы, в том числе Т. Было показано, что Т обладает сильной ингибирующей активностью в отношении основной протеазы SARS-CoV-2, что, по мнению исследователей, может объяснить почему тучные или пожилые мужчины с ожидаемым снижением концентрации Т более уязвимы к инфекции, чем мужчины с более высоким уровнем Т в сыворотке крови [39]. Таким образом, на основании данной теории, высокий Т, помимо своего антицитокинного защитного влияния [40], способен действовать как этиотропное средство, непосредственно блокирующее необходимые для репликации вируса белки.

Дигидротестостерон. ДГТ представляет собой активный метаболит Т, образующийся из последнего под действием 5-АРИ. ДГТ в большей степени, чем Т, опосредует внутриклеточный сигналинг андрогенов, в то

время как сывороточные концентрации ДГТ составляют лишь 1/10 часть от концентрации Т [41]. Уже со второй половины XX века стали появляться исследования относительно взаимосвязи ДГТ и воспаления. По результатам работы A. Steward и D. L. Bayley, выпущенной в 1992 году, использование ДГТ при индуцированном ревматоидном артрите у мышей было сопряжено с ингибированием распада коллагена и гликозаминогликанов. Применение Т на аналогичной модели оказывало более выраженный эффект на подавление воспаления и эрозию хряща чем ДГТ, говоря таким образом о более выраженной противовоспалительной активности Т [42]. В 1998 году было показано, что ДГТ подавляет секрецию ИЛ-6 фибробластами дёсен, причём разные дозировки ДГТ (0,2 нг/мл, 2,0 нг/мл, 20 нг/мл) в равной степени снижали концентрацию ИЛ-6, вырабатываемую изучаемой клеточной культурой [43].

Сравнение противовоспалительных эффектов при различных концентрациях Т и ДГТ было проведено в работе R.A. Gornstein et al. в 1999 году. Клеточная культура фибробластов дёсен была инкубирована с андрогенами (Т и ДГТ) в течение 72 часов. Было показано, что Т действует дозо-зависимым образом при минимальном подавлении секреции ИЛ-6 в дозе 5×10^{-9} М и максимальном 10^{-7} (рис. 3). При этом ДГТ подавляет секрецию ИЛ-6 начиная с 10^{-10} М, а дозо-зависимый эффект имеет обратное развитие, при котором подавления секреции ИЛ-6 в дозе 10^{-7} не происходит (результаты сопоставимы с контрольной группой) (рис. 3) [44]. Таким образом, низкие концентрации ДГТ обладают более выраженной противовоспалительной активностью, чем более высокие, при которых противовоспалительный эффект исчезает, что может быть связано с переключением действия ДГТ на другой механизм, однако объяснение данному эффекту в литературе до сих пор отсутствует.

Помимо противовоспалительного эффекта ДГТ, ряд исследований указывает на его противоположный, провоспалительный эффект, что может быть связано именно с увеличением концентрации ДГТ, на фоне которого защитные свойства данного андрогена снижаются. Показано, что ДГТ значительно увеличивает репликацию паразитов *Leishmania mexicana*, а также усиливает их

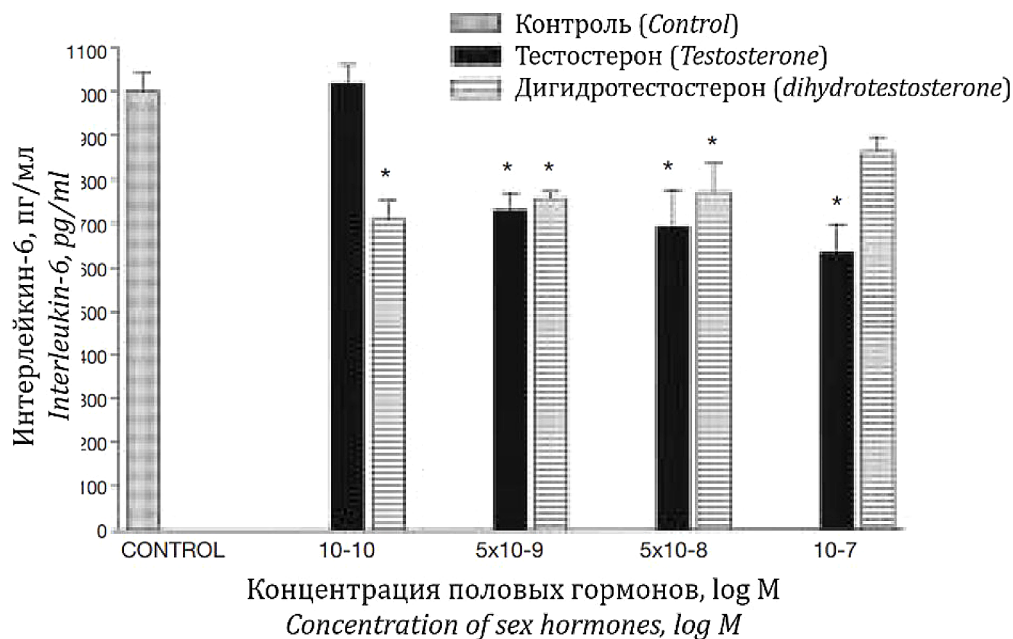


Рисунок 3. Концентрация интерлейкина-6 в зависимости от уровня половых гормонов [44]
Figure 3. Interleukin-6 concentration depending on the level of sex hormones [44]

вирулентность, что приводит к гендерным особенностям лейшманиоза, более характерного для мужского населения [45]. Похожие результаты были получены и для бактериальных агентов. Так, в работе F. Durrani et al. (2012) стерилизованным мышам женского пола были имплантированы гранулы с ДГТ, после чего особи были заражены *Klebsiella pneumoniae* и дышали озонированным воздухом. Было показано, что дополнительное применение ДГТ в ответ на оксидативный стресс (вызванный дыханием озонированным воздухом) негативно влияет на выживаемость мышей. Так, выживаемость особей, получающих ДГТ и озон через 14 дней после начала эксперимента составила 20%, в то время как в группе без ДГТ — 38,0% ($p < 0,05$) [46]. Полученные данные косвенно указывали на наличие провоспалительного эффекта ДГТ, усиливающегося под действием оксидативного стресса, который присутствует практически при любом воспалении, в том числе при COVID-19 [47].

Данные относительно непосредственно влияния ДГТ на заболеваемость и тяжесть течения COVID-19 весьма ограничены. Одним из наиболее крупных исследований в этом направлении стала работа N. Kumar et al. (2021). В рамках исследования была изучена клеточная культура эндотелиальных клеток аорты человека, разделённая на 4 группы: контроль среды (I группа), ДГТ (II группа), ДГТ и S-белок SARS-CoV-2 (III груп-

па), ДГТ, S-белок SARS-CoV-2 и спиронолактон (IV группа). Даже в отсутствие S-белка ДГТ приводил к существенному повышению экспрессии мРНК молекул эндотелиальной адгезии (E-селектина и ICAM-1), а также к уменьшению мРНК тканевого активатора плазминогена (tPA), в то время как мРНК ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) под воздействием ДГТ статистически значимо не изменялась, хотя наблюдалась тенденция к его увеличению. Присутствие S-белка усиливало эффекты ДГТ. Так, отмечалось увеличение транскрипта мРНК E-селектина в 3 раза, молекулы адгезии сосудистого эндотелия-1 (VCAM-1) в 1,7 раз, молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и PAI-1 в 1,4 раза, соответственно, в то время как на мРНК tPA добавление S-белка не оказывало существенного влияния. Спинонолактон за счёт своего противовоспалительного и антиандрогенного действия приводил к снижению экспрессии молекул эндотелиальной активации, снижая также экспрессию мРНК PAI-1, тем самым нивелируя недостаточную фибринолитическую активность. Дополнительно было показано, что ДГТ (по сравнению с контролем среды) ведёт к повышению экспрессии мРНК АПФ2 и TMPRSS2 в 1,5 и 2,8 раз соответственно ($p = 0,006$ и $p = 0,021$ соответственно), что тем самым увеличивает восприимчивость эндотелиальных клеток к SARS-CoV-2 (рис. 4) [48]. Первым исследованием, в котором, по-

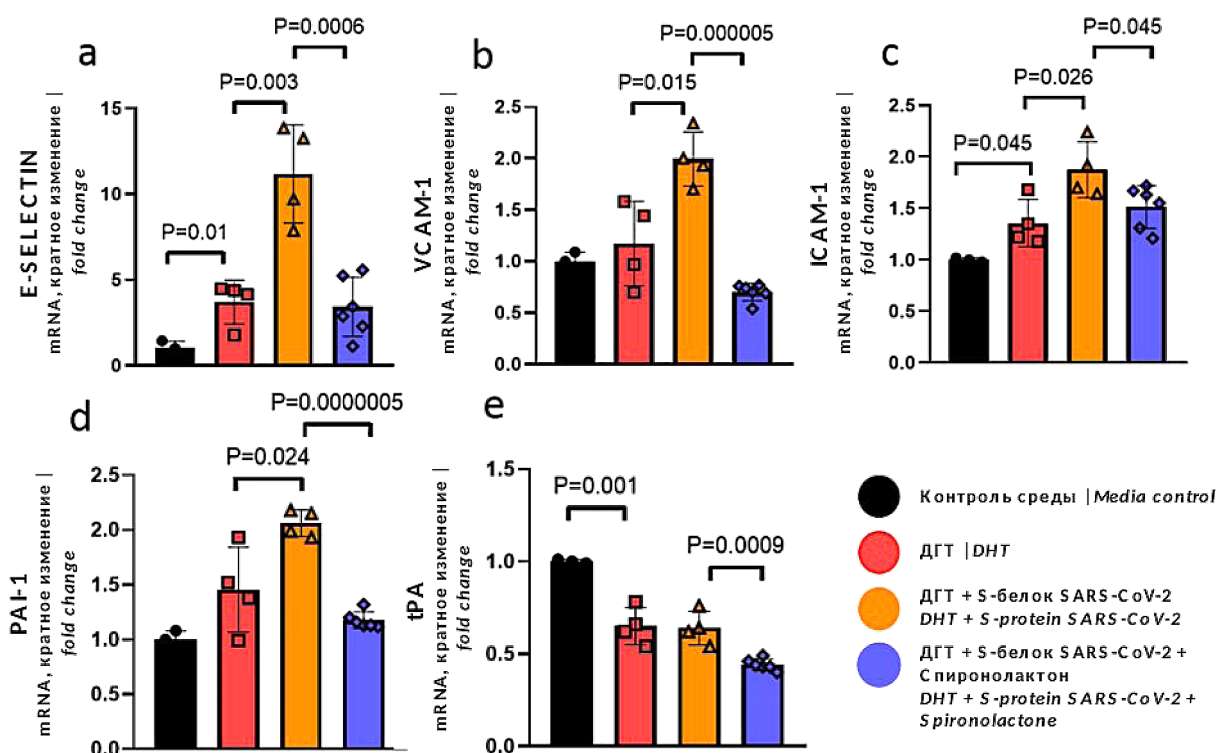


Рисунок 4. Уровень экспрессии маркёров эндотелиальной активации при добавлении дигидротестостерона (красный цвет), дигидротестостерона (ДГТ) и S-белка SARS-CoV-2 (оранжевый цвет), дигидротестостерона, S-белка SARS-CoV-2 и спиронолактона (голубой цвет): а — E-селектин; б — молекулы адгезии сосудистого эндотелия-1 (VCAM-1); с — молекула межклеточной адгезии-1 (ICAM-1); д — ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1); е — тканевой активатора плазминогена (tPA) [48]

Figure 4. The expression level of endothelial activation markers with the addition of dihydrotestosterone (red), dihydrotestosterone (DHT) and S-protein SARS-CoV-2 (orange), dihydrotestosterone, S-protein SARS-CoV-2 and spironolactone (blue): a — E-selectin; b — vascular endothelial adhesion molecule-1 (VCAM-1); c — intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1); d — plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1); e — tissue plasminogen activator (tPA) [48]

мимо сывороточной концентрации Т, у пациентов с COVID-19 была оценена и концентрация ДГТ, было проведено M. Schroeder et al. и опубликовано в виде препринта в мае 2020 года. В исследование было включено 45 пациентов (35 мужчин и 10 женщин), у которых при поступлении в стационар с COVID-19 были взяты анализы, в том числе для изучения гормонального профиля (Т и ДГТ). Было показано, что у 48,6% мужчин уровень ДГТ был понижен, в то время как у всех женщин находился в пределах референсного интервала. Аналогичные результаты были получены в отношении Т [49]. В дальнейшем выборка пациентов была расширена второе исследование, проведённое той же группой исследователей, было опубликовано и декабре 2021 года. В исследование было включено 4 группы пациентов: 50 пациентов с COVID-19, находящихся в ОПИТ (39 мужчин и 11 жен-

щин), 42 пациента в ОПИТ без COVID-19 (27 мужчин и 15 женщин), 39 амбулаторных пациентов с ишемической болезнью сердца (15 мужчин и 25 женщин) и 50 здоровых добровольцев (30 мужчин и 20 женщин). Концентрация Т в изучаемых группах была наименьшей у мужчин с COVID-19 в ОПИТ, опускаясь при этом ниже нижней границы референсных значений (рис. 5). Разницы между концентрацией Т у мужчин с ИБС и здоровых добровольцев обнаружено не было. У женщин концентрация Т была одинаковой во всех изучаемых группах. Дополнительно было показано, что недостаточность Т у 25,0% мужчин с COVID-19 может быть объяснима дисфункцией клеток Leydig (первичный гипогонадизм), так как у этих мужчин сниженный уровень Т был ассоциирован с повышенной концентрацией лютеинизирующего гормона. В 75,0% периода дефицита Т у мужчин с COVID-19 пред-

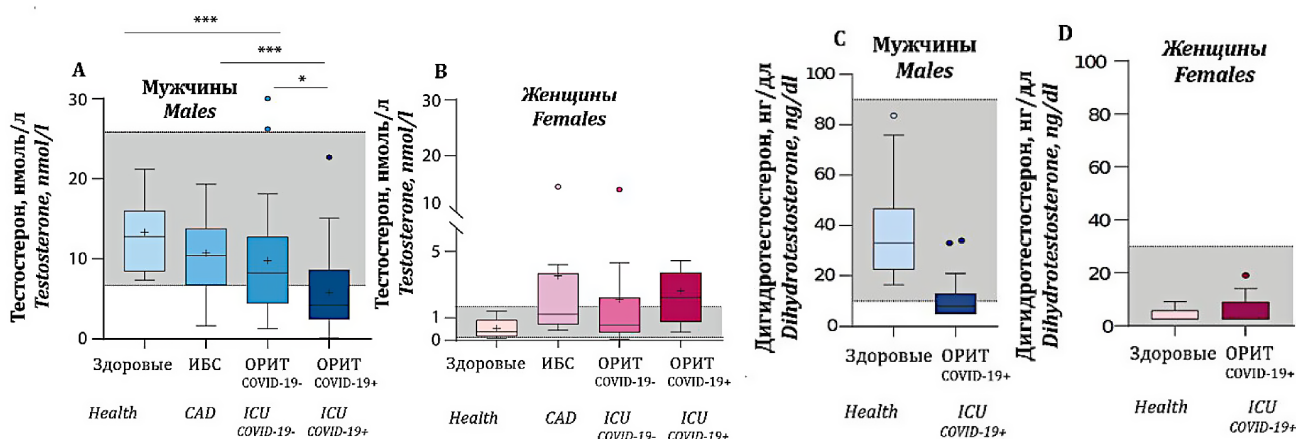


Рисунок 5. Концентрация тестостерона и дигидротестостерона у больных COVID-19: А — концентрация тестостерона у мужчин (ИБС — ишемическая болезнь сердца; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии); В — концентрация тестостерона у женщин; С — концентрация дигидротестостерона у мужчин; D — концентрация дигидротестостерона у женщин [50]

Figure 5. Testosterone and dihydrotestosterone concentrations in COVID-19 patients: A — testosterone concentration in men (CAD – coronary artery disease; ICU – intensive care unit); B — testosterone concentration in women; C — dihydrotestosterone concentration in men; D — dihydrotestosterone concentration in women [50]

положительно объяснялась вторичным гипогонадизмом, связанным с нарушением гипоталамо-гипофизарной регуляции. У исследуемых мужчин была измерена также концентрация активного метаболита Т, ДГТ, который играет основную роль в запуске транскрипции различных генов, в том числе иммунной системы. Было показано, что ДГТ у пациентов с COVID-19 был значительно меньше по сравнению со здоровыми добровольцами ($p < 0,0001$), опускаясь при этом, подобно Т, ниже нижней границы нормы (рис. 5). У женщин с COVID-19 концентрация ДГТ не отличалась от здоровых добровольцев [50]. Полученные данные показали, что пациенты с COVID-19, находящиеся в ОРИТ, имеют выраженный андрогенный дефицит как Т, так и ДГТ, что может быть ассоциировано с характером течения заболевания, однако прямого подтверждения данному предположению до сих пор нет.

Заключение

Таким образом, гендерные особенности COVID-19, а также неоднозначные и иногда противоречивые данные относительно влияния андрогенного статуса мужчин на особенности течения инфекции создают предпосылки для дальнейшего изучения данного вопроса. Так, одни исследователи говорят о потенциальной пользе АДТ при COVID-19, в то время как вторые указывают на их негативный эффект, а тре-

ть демонстрируют отсутствие какого-либо влияния. При этом далеко не во всех работах обращается внимание на механизм действия разных типов АДТ, которые могут диаметрально противоположно влиять на концентрацию андрогенов. Для однозначного вывода относительно взаимосвязи заболеваемости COVID-19 и андрогенного статуса мужчин необходимо учитывать данные особенности, проводя отдельный анализ с разными типами АДТ. Аналогичные противоречия показаны и для тяжести течения COVID-19 в зависимости от андрогенного статуса, что ещё более усиливает и укрепляет необходимость проведения дополнительных исследований. Большинство современных работ, посвящённых COVID-19, сосредоточено только на изучении концентрации Т, в то время как концентрация ДГТ и его влияние на характер течения инфекции обычно не учитываются, а в литературе имеются лишь единичные публикации, упоминающие ДГТ. При этом для комплексного анализа андрогенного статуса у мужчин с COVID-19 целесообразно изучать не только уровень Т, но и его активного метаболита, ДГТ. Получение таких дополнительных сведений сможет помочь подобрать новые патогенетически обоснованные методы профилактики и лечения COVID-19, а также выявить пациентов, находящихся в группе риска в зависимости от особенностей андрогенного статуса.

Список литературы | References

- 1 Hamdi S, Bodayan M, Huyghe E, Soufir JC, Amar E, El Osta R, Plotton I, Delalande C, Perrin J, Leroy C, Bouker A, Pons H, Lejeune H, Robin G, Boitrelle F. COVID-19 and andrology: Recommendations of the French-speaking society of andrology (Société d'Andrologie de langue Française SALF). *Basic Clin Androl.* 2020;30:10. <https://doi.org/10.1186/s12610-020-00106-4>
- 2 Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- 3 Lucas JM, Heinlein C, Kim T, Hernandez SA, Malik MS, True LD, Morrissey C, Corey E, Montgomery B, Mostaghel E, Clegg N, Coleman I, Brown CM, Schneider EL, Craik C, Simon JA, Bedalov A, Nelson PS. The androgen-regulated protease TMPRSS2 activates a proteolytic cascade involving components of the tumor microenvironment and promotes prostate cancer metastasis. *Cancer Discov.* 2014;4(11):1310-25. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-13-1010>
- 4 Роживанов Р.В., Андреева Е.Н., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. Влияние андрогенного статуса и антиандрогенной терапии на течение COVID-19 у мужчин. *Проблемы Эндокринологии.* 2020;66(4):77-81. Rozhivanov R.V., Andreeva E.N., Melnichenko G.A., Mokrysheva N.G. Androgens and Antiandrogens influence on COVID-19 disease in men. *Problems of Endocrinology.* 2020;66(4):77-81. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12500>
- 5 Lieberman R. Androgen deprivation therapy for prostate cancer chemoprevention: current status and future directions for agent development. *Urology.* 2001;58(2 Suppl 1):83-90. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(01\)01247-x](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(01)01247-x)
- 6 Montopoli M, Zumerle S, Vettor R, Rugge M, Zorzi M, Catapano CV, Carbone GM, Cavalli A, Pagano F, Raggi E, Prayer-Galetti T, Alimonti A. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (N = 4532). *Ann Oncol.* 2020;31(8):1040-1045. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.479>
- 7 Gheiler EL, Tiguert R. Current concepts in androgen deprivation therapy—is there a "best" endocrine treatment? *World J Urol.* 2000;18(3):190-3. <https://doi.org/10.1007/s003459900099>
- 8 Мишугин С.В., Гринкевич А.А., Русаков И.Г. Эволюция изучения и клинического применения антиандрогенов. *Медицинский совет.* 2016;(10):34-7. Mishugin S.V., Gritskevich A.A., Rusakov I.G. Development and clinical effectiveness of antiandrogens in the treatment of advanced prostate cancer. *Medical Council.* 2016;(10):34-37. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-10-34-37>
- 9 Маркова А.С., Матвеев В.В. Андрогендепривационная терапия антагонистами ЛГРГ при раке предстательной железы: лучший контроль над заболеванием при меньшем риске побочных эффектов. Результаты анализа 6 сравнительных рандомизированных исследований III фазы дегареликса и агонистой ЛГРГ. *Онкоурология.* 2014;(1):76-81. Markova A.S., Matveev V.B. Androgen deprivation therapy with luteinizing hormone-releasing hormone antagonists for prostate cancer: best disease control with a lower risk of side effects. results of analysis of 6 comparative randomized phase III trials of degarelix and luteinizing. *Cancer Urology.* 2014;10(1):76-81. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2014-10-1-76-81>
- 10 Бараш Ю.А., Максимов С.Я., Берштейн Л.М., Данилова М.А., Гершфельд Э.Д. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона при патологии эндометрия. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2008;57(4):64-72. Barash Y., Maximov S., Bershtein L., Gershfeld E., Danilova M. Gonadotropin-releasing hormone agonists in endometrial pathology. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2008;57(4):64-72. (In Russ.) EDN: KUGRDD
- 11 Welén K, Överby AK, Ahlm C, Freyhult E, Robinson D, Henningsson AJ, Stranne J, Bremell D, Angelin M, Lindquist E, Buckland R, Carlsson CT, Pauksens K, Bill-Axelsson A, Akre O, Ryden C, Wagenius M, Bjartell A, Nilsson AC, Styrke J, Repo J, Balkhed ÅÖ, Niward K, Gisslén M, Josefsson A. COVIDENZA - A prospective, multicenter, randomized PHASE II clinical trial of enzalutamide treatment to decrease the morbidity in patients with Corona virus disease 2019 (COVID-19): a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2021;22(1):209. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05137-4>
- 12 Koskinen M, Carpen O, Honkanen V, Seppänen MRJ, Miettinen PJ, Tuominen JA, Raivio T. Androgen deprivation and SARS-CoV-2 in men with prostate cancer. *Ann Oncol.* 2020;31(10):1417-1418. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.015>
- 13 Caffo O, Zagonel V, Baldessari C, Berruti A, Bortolus R, Buti S, Ceresoli GL, Donini M, Ermacora P, Fornarini G, Fratino L, Masini C, Massari F, Mosca A, Mucciari C, Procopio G, Tucci M, Verri E, Zucali P, Buttigliero C. On the relationship between androgen-deprivation therapy for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2. *Ann Oncol.* 2020;31(10):1415-1416. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.005>
- 14 Patel VG, Zhong X, Liaw B, Tremblay D, Tsao CK, Galsky MD, Oh WK. Does androgen deprivation therapy protect against severe complications from COVID-19? *Ann Oncol.* 2020;31(10):1419-1420. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.023>
- 15 Bennani NN, Bennani-Baiti IM. Androgen deprivation therapy may constitute a more effective COVID-19 prophylactic than therapeutic strategy. *Ann Oncol.* 2020;31(11):1585-1586. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2095>
- 16 Gedeberg R, Styrke J, Loeb S, Garmo H, Stattin P. Androgen deprivation therapy and excess mortality in men with prostate cancer during the initial phase of the COVID-19 pandemic. *PLoS One.* 2021;16(10):e0255966. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255966>
- 17 Cadegiani FA, McCoy J, Gustavo Wambier C, Vaño-Galván S, Shapiro J, Tosti A, Zimerman RA, Goren A. Proxalutamide Significantly Accelerates Viral Clearance and Reduces Time to Clinical Remission in Patients with Mild to Moderate COVID-19: Results from a Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *Cureus.* 2021;13(2):e13492. <https://doi.org/10.7759/cureus.13492>
- 18 Welén K, Rosendal E, Gisslén M, Lenman A, Freyhult E, Fonseca-Rodríguez O, Bremell D, Stranne J, Balkhed ÅÖ, Niward K, Repo J, Robinson D, Henningsson AJ, Styrke J, Angelin M, Lindquist E, Allard A, Becker M, Rudolfsson S, Buckland R, Carlsson CT, Bjartell A, Nilsson AC, Ahlm C, Connolly AF, Överby AK, Josefsson A. A Phase 2 Trial of the Effect of Antiandrogen Therapy on COVID-19 Outcome: No Evidence of Benefit, Supported by Epidemiology and In Vitro Data. *Eur Urol.* 2022;81(3):285-293.

- <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.12.013>
- 19 Lee KM, Heberer K, Gao A, Becker DJ, Loeb S, Makarov DV, Gulanski B, DuVall SL, Aslan M, Lee J, Shih MC, Lynch JA, Hauger RL, Rettig M. A Population-Level Analysis of the Protective Effects of Androgen Deprivation Therapy Against COVID-19 Disease Incidence and Severity. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:774773. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.774773>
 - 20 Xiang Y, Wong KC, So HC. Exploring Drugs and Vaccines Associated with Altered Risks and Severity of COVID-19: A UK Biobank Cohort Study of All ATC Level-4 Drug Categories Reveals Repositioning Opportunities. *Pharmaceutics*. 2021;13(9):1514. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13091514>
 - 21 McCoy J, Cadebiani FA, Wambier CG, Herrera S, Vaño-Galván S, Mesinkovska NA, Ramos PM, Shapiro J, Sinclair R, Tosti A, Goren A. 5-alpha-reductase inhibitors are associated with reduced frequency of COVID-19 symptoms in males with androgenetic alopecia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(4):e243-e246. Erratum in: *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(7):1595. <https://doi.org/10.1111/jdv.17021>
 - 22 Cadebiani FA, McCoy J, Gustavo Wambier C, Goren A. Early Antiandrogen Therapy With Dutasteride Reduces Viral Shedding, Inflammatory Responses, and Time-to-Remission in Males With COVID-19: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Interventional Trial (EAT-DUTA AndroCoV Trial - Biochemical). *Cureus*. 2021;13(2):e13047. <https://doi.org/10.7759/cureus.13047>
 - 23 Sari Motlagh R, Abufaraj M, Karakiewicz PI, Rajwa P, Mori K, Mun DH, Shariat SF. Association between SARS-CoV-2 infection and disease severity among prostate cancer patients on androgen deprivation therapy: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol*. 2022;40(4):907-914. <https://doi.org/10.1007/s00345-021-03810-6>
 - 24 Wambier CG, Vaño-Galván S, McCoy J, Gomez-Zubiaur A, Herrera S, Hermosa-Gelbard Á, Moreno-Arrones OM, Jiménez-Gómez N, González-Cantero A, Fonda-Pascual P, Segurado-Miravalles G, Shapiro J, Pérez-García B, Goren A. Androgenetic alopecia present in the majority of patients hospitalized with COVID-19: The "Gabrin sign". *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(2):680-682. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.079>
 - 25 Lee J, Yousaf A, Fang W, Kolodney MS. Male balding is a major risk factor for severe COVID-19. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(5):e353-e354. Erratum in: *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(3):799. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.07.062>
 - 26 Müller Ramos P, Ianhez M, Amante Miot H. Alopecia and grey hair are associated with COVID-19 Severity. *Exp Dermatol*. 2020;29(12):1250-1252. <https://doi.org/10.1111/exd.14220>
 - 27 Scropo FI, Costantini E, Zucchi A, Illiano E, Trama F, Brancorsini S, Crocetto F, Gismondo MR, Dehò F, Mercuriali A, Bartoletti R, Gaeta F. COVID-19 disease in clinical setting: impact on gonadal function, transmission risk, and sperm quality in young males. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2021;33(1):97-102. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2021-0227>
 - 28 Temiz MZ, Dincer MM, Hacibey I, Yazar RO, Celik C, Kucuk SH, Alkurt G, Doganay L, Yuruk E, Muslumanoğlu AY. Investigation of SARS-CoV-2 in semen samples and the effects of COVID-19 on male sexual health by using semen analysis and serum male hormone profile: A cross-sectional, pilot study. *Andrologia*. 2021;53(2):e13912. <https://doi.org/10.1111/and.13912>
 - 29 Gul A, Zengin S, Dundar G, Ozturk M. Do SARS-CoV-2 Infection (COVID-19) and the Medications Administered for Its Treatment Impair Testicular Functions? *Urol Int*. 2021;105(11-12):944-948. <https://doi.org/10.1159/000517925>
 - 30 Enikeev D, Taratkin M, Morozov A, Petov V, Korolev D, Shpikina A, Spivak L, Kharlamova S, Shchedrina I, Mestnikov O, Fiev D, Ganzha T, Geladze M, Mambetova A, Kogan E, Zharkov N, Demyashkin G, Shariat SF, Glybochko P. Prospective two-arm study of the testicular function in patients with COVID-19. *Andrology*. 2022;10(6):1047-1056. <https://doi.org/10.1111/andr.13159>
 - 31 Koç E, Keseroğlu BB. Does COVID-19 Worsen the Semen Parameters? Early Results of a Tertiary Healthcare Center. *Urol Int*. 2021;105(9-10):743-748. <https://doi.org/10.1159/000517926>
 - 32 Salonia A, Pontillo M, Capogrosso P, Gregori S, Carezzi C, Ferrara AM, Rowe I, Boeri L, Larcher A, Ramirez GA, Tresoldi C, Locatelli M, Cavalli G, Dagna L, Castagna A, Zangrillo A, Tresoldi M, Landoni G, Rovere-Querini P, Ciceri F, Montorsi F. Testosterone in males with COVID-19: A 7-month cohort study. *Andrology*. 2022;10(1):34-41. <https://doi.org/10.1111/andr.13097>
 - 33 Ибишев Х.С., Мамедов Э.А., Гусова З.Р., Паленный А.И., Прокоп Я.О. показатели тестостерона в сыворотке крови и гемодинамики тестикул до и после инфицирования SARS-CoV-2 (пилотное исследование). *Урология*. 2021;(5):5-9. Ibishev KS, Mamedov EA, Gusova ZR, Palenny AI, Prokop YO. [Serum testosterone and testicular hemodynamics before and after infection with SARS-COV-2 (pilot study)]. *Urologia*. 2021;(5):5-9. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/urologia.2021.5.5-9>
 - 34 Li C, Ye Z, Zhang AJX, Chan JFW, Song W, Liu F, Chen Y, Kwan MYW, Lee ACY, Zhao Y, Wong BHY, Yip CCY, Cai JP, Lung DC, Sridhar S, Jin D, Chu H, To KKW, Yuen KY. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection by Intranasal or Intratesticular Route Induces Testicular Damage. *Clin Infect Dis*. 2022;75(1):e974-e990. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac142>
 - 35 Pagano MT, Peruzzo D, Busani L, Pierdominici M, Ruggieri A, Antinori A, D'Offizi G, Petrosillo N, Palmieri F, Piselli P, Cicalini S, Notari S, Nicastrì E, Agrati C, Ippolito G, Vaia F, Gagliardi MC, Capobianchi MR, Ortona E; INMI-ISS COVID-19 team. Predicting respiratory failure in patients infected by SARS-CoV-2 by admission sex-specific biomarkers. *Biol Sex Differ*. 2021;12(1):63. <https://doi.org/10.1186/s13293-021-00407-x>
 - 36 Zheng S, Zou Q, Zhang D, Yu F, Bao J, Lou B, Xie G, Lin S, Wang R, Chen W, Wang Q, Teng Y, Feng B, Shen Y, Chen Y. Serum level of testosterone predicts disease severity of male COVID-19 patients and is related to T-cell immune modulation by transcriptome analysis. *Clin Chim Acta*. 2022;524:132-138. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.11.006>
 - 37 Vishvakarma VK, Pal S, Singh P, Bahadur I. Interactions between main protease of SARS-CoV-2 and testosterone or progesterone using computational approach. *J Mol Struct*. 2022;1251:131965. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131965>
 - 38 Kumari K, Kumar A, Bahadur I, Singh P. Investigate the interaction of testosterone/progesterone with ionic liquids on varying the anion to combat COVID-19: Density functional theory calculations and molecular docking approach. *J Phys Org Chem*. 2021;34(12):e4273. <https://doi.org/10.1002/poc.4273>
 - 39 Loschwitz J, Jäckering A, Keutmann M, Olagunju M, Eberle RJ, Coronado MA, Olubiyi OO, Strodel B. Novel inhibitors of the main protease enzyme of SARS-CoV-2 identified

- via molecular dynamics simulation-guided in vitro assay. *Bioorg Chem.* 2021;111:104862.
<https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.104862>
- 40 Barbosa LP, da Silva Aguiar S, Santos PA, Dos Santos Rosa T, Maciel LA, de Deus LA, Neves RVP, de Araújo Leite PL, Gutierrez SD, Sousa CV, Korhonen MT, Degens H, Simões HG. Relationship between inflammatory biomarkers and testosterone levels in male master athletes and non-athletes. *Exp Gerontol.* 2021;151:111407.
<https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111407>
- 41 Swerdloff RS, Dudley RE, Page ST, Wang C, Salameh WA. Dihydrotestosterone: Biochemistry, Physiology, and Clinical Implications of Elevated Blood Levels. *Endocr Rev.* 2017;38(3):220-254.
<https://doi.org/10.1210/er.2016-1067>
- 42 Steward A, Bayley DL. Effects of androgens in models of rheumatoid arthritis. *Agents Actions.* 1992;35(3-4):268-72.
<https://doi.org/10.1007/BF01997510>
- 43 Parkar M, Tabona P, Newman H, Olsen I. IL-6 expression by oral fibroblasts is regulated by androgen. *Cytokine.* 1998 Aug;10(8):613-9.
doi: 10.1006/cyto.1998.0336.
- 44 Gornstein RA, Lapp CA, Bustos-Valdes SM, Zamorano P. Androgens modulate interleukin-6 production by gingival fibroblasts in vitro. *J Periodontol.* 1999;70(6):604-9.
<https://doi.org/10.1902/jop.1999.70.6.604>
- 45 Sánchez-García L, Wilkins-Rodríguez A, Salaiza-Suazo N, Morales-Montor J, Becker I. Dihydrotestosterone enhances growth and infectivity of Leishmania Mexicana. *Parasite Immunol.* 2018;40(3).
<https://doi.org/10.1111/pim.12512>
- 46 Durrani F, Phelps DS, Weisz J, Silveyra P, Hu S, Mikerov AN, Floros J. Gonadal hormones and oxidative stress interaction differentially affects survival of male and female mice after lung Klebsiella pneumoniae infection. *Exp Lung Res.* 2012;38(4):165-72.
<https://doi.org/10.3109/01902148.2011.654045>
- 47 Zhou T, Wu J, Zeng Y, Li J, Yan J, Meng W, Han H, Feng F, He J, Zhao S, Zhou P, Wu Y, Yang Y, Han R, Jin W, Li X, Yang Y, Li X. SARS-CoV-2 triggered oxidative stress and abnormal energy metabolism in gut microbiota. *MedComm* (2020). 2022;3(1):e112.
<https://doi.org/10.1002/mco2.112>
- 48 Kumar N, Zuo Y, Yalavarthi S, Hunker KL, Knight JS, Kanthi Y, Obi AT, Ganesh SK. SARS-CoV-2 Spike Protein S1-Mediated Endothelial Injury and Pro-Inflammatory State Is Amplified by Dihydrotestosterone and Prevented by Mineralocorticoid Antagonism. *Viruses.* 2021;13(11):2209.
<https://doi.org/10.3390/v13112209>
- 49 Schroeder M, Tuku B, Jarczak D, Nierhaus A, Bai T, Jacobsen H, Zickler M, Mueller Z, Stanelle-Bertram S, Meinhardt A, Aberle J, Kluge S, Gabriel G. The majority of male patients with COVID-19 present low testosterone levels on admission to Intensive Care in Hamburg, Germany: a retrospective cohort study. *medRxiv.* 2020;05(07):20073817.
<https://doi.org/10.1101/2020.05.07.20073817>
- 50 Schroeder M, Schaumburg B, Mueller Z, Parplys A, Jarczak D, Roedel K, Nierhaus A, de Heer G, Grensemann J, Schneider B, Stoll F, Bai T, Jacobsen H, Zickler M, Stanelle-Bertram S, Klaetschke K, Renné T, Meinhardt A, Aberle J, Hiller J, Peine S, Kreienbrock L, Klingel K, Kluge S, Gabriel G. High estradiol and low testosterone levels are associated with critical illness in male but not in female COVID-19 patients: a retrospective cohort study. *Emerg Microbes Infect.* 2021;10(1):1807-1818.
<https://doi.org/10.1080/22221751.2021.1969869>

Сведения об авторах | Information about the authors

Армаис Альбертович Камалов — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН; директор Медицинского научно-образовательного центра, заведующий кафедрой урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»
г. Москва, Россия

Armais A. Kamalov — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences; Head, Dept. of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; Headmaster, Medical Research and Educational Centre, Lomonosov Moscow State University
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>
priemnaya@mc.msu.ru

Дмитрий Александрович Охоботов — кандидат медицинских наук; доцент кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины, врач-уролог Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»
г. Москва, Россия

Dmitry A. Ohobotov — M.D. Cand.Sc.(Med); Assoc.Prof. (Docent), Dept. of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; Urologist, Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-6768-9004>
14072003@rambler.ru

Ольга Юрьевна Нестерова — ординатор кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»
г. Москва, Россия

Olga Yu. Nesterova — Resident, Dept. of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-3355-4547>
oy.nesterova@gmail.com

Андрей Алексеевич Стригунов — аспирант кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»
г. Москва, Россия

Andrey A. Strigunov — M.D.; Postgrad. student, Dept. of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4518-634X>
an-strigunov@yandex.ru

Александр Сергеевич Тивтикян — врач-уролог Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»
г. Москва, Россия

Alexander S. Tivtikyan — M.D.; Urologist, Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-0686-7935>
aleksandertivtikyan@yandex.ru