

ВЛИЯНИЕ АНДРОГЕННОГО СТАТУСА И АНТИАНДРОГЕННОЙ ТЕРАПИИ НА ТЕЧЕНИЕ COVID-19 У МУЖЧИН



© Р.В. Роживанов*, Е.Н. Андреева, Г.А. Мельниченко, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

В мире ВОЗ объявлено о пандемии SARS-CoV-2. В условиях пандемии актуальны исследования, направленные на поиск новых методов лечения SARS-CoV-2. Обзор посвящен исследованиям андрогенов и антиандрогенов при этом заболевании. С самого начала развития эпидемии COVID-19 было отмечено, что у мужчин отмечаются более тяжелые формы проявления инфекции и выше смертность. Основное объяснение — это то, что и тяжесть заболевания, и высокая смертность мужчин от COVID-19 связаны с андрогенами. Установлено, что пациенты, получающие андрогенную депривацию, реже заражаются и легче переносят COVID-19. Эффект терапии исследователи объясняют воздействием на белок TMPRSS2. Установлено, что как экспрессия TMPRSS2, так и более тяжелое течение коронавирусной инфекции отмечаются у мужчин с гиперандрогенией — андрогенной алопецией, акне, выраженным лицевым оволосением и повышенной жирностью кожи. В связи с этим некоторые исследователи предлагают использовать андрогенную депривацию мужчинам с высоким риском развития COVID-19. Для андрогенной депривации используются стероидные и нестероидные антиандрогены. В то же время получены научные данные о связи неблагоприятных исходов COVID-19 с низким уровнем тестостерона. Что приводит к гипотезе о возможности положительного влияния не андроген-депривационной, а андроген-заместительной терапии при выявлении гипогонадизма. В настоящий момент подобные исследования не завершены, данные по эффективности и безопасности антиандрогенов и андрогенов при терапии новой коронавирусной инфекции требуют уточнения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: SARS-CoV-2; COVID-19; мужчины; тестостерон; андрогены; антиандрогены.

ANDROGENS AND ANTIANDROGENS INFLUENCE ON COVID-19 DISEASE IN MEN

© Roman V. Rozhivanov*, Elena N. Andreeva, Galina A. Melnichenko, Natalya G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The WHO has declared a SARS-CoV-2 pandemic. During a pandemic, the researches aimed at finding the new treatments for SARS-CoV-2 become relevant. The review focuses on studies of androgens and antiandrogens in this disease. Since the beginning of the COVID-19 epidemic, it has been noted that men have more severe forms of infection and higher mortality. The main cause of both the severity of the disease and the high mortality of men from COVID-19 are associated with androgens. It was found that patients receiving androgen deprivation are less likely to become infected and easily tolerate COVID-19. The researchers explain the effect of the therapy by the effect on the TMPRSS2 protein. It was found that both TMPRSS2 expression and a more severe course of coronavirus infection are observed in men with hyperandrogenism – androgenic alopecia, acne, excessive facial hair growth and increased skin oiliness. In this regard, some researchers suggest to use androgen deprivation for men at high risk of developing COVID-19. Steroid and non-steroidal antiandrogens are used for androgen deprivation. At the same time, obtained scientific data on the relationship of severe forms and mortality of COVID-19 with low testosterone levels leads to a hypothesis about the possibility of a positive effect not of androgen deprivation therapy but of androgen replacement therapy in case of hypogonadism have diagnosed. These studies have not been completed recently, and data on the effectiveness and safety of antiandrogens and androgens in the treatment of a new coronavirus infection require clarification.

KEYWORDS: SARS-CoV-2; COVID-19; men; testosterone; androgens; antiandrogens.

ВВЕДЕНИЕ

В конце 2019 г. в мире возникла новая коронавирусная инфекция, которая была впервые выявлена в Китае, а ее возбудителю дано название – SARS-CoV-2 [1]. С декабря 2019 г. по март 2020 г. вирус распространился на территории республики, в которой подтвержденные случаи заболевания были зарегистрированы во всех административных образованиях [2]. С конца января 2020 г. случаи заболевания регистрировались уже по всему миру [3]. В конце февраля 2020 г. резко осложнилась эпидемиологическая обстановка в Южной Корее, Иране и Италии, что в последующем привело к значительному

росту числа случаев заболевания в других странах мира, связанных с поездками в эти страны [1]. 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила о начале пандемии [4]. В условиях пандемии становятся актуальными исследования, направленные на поиск новых патогенетических методов лечения SARS-CoV-2. Одним из таких направлений являются исследования андрогенов и антиандрогенов, чему и посвящен этот обзор. В обзоре все использованные источники первичной информации были получены путем анализа базы PubMed, поиск осуществлялся по ключевым словам: SARS-CoV-2; COVID-19; мужчины; тестостерон; андрогены; антиандрогены.

COVID-19, АНДРОГЕНЫ И АНТИАНДРОГЕНЫ

Вирус новой инфекции относится к семейству коронавирусов (*Coronaviridae*) [5]. Это РНК-содержащие вирусы, способные инфицировать человека и некоторых животных. Естественными хозяевами большинства известных в настоящее время коронавирусов являются млекопитающие, но и у людей коронавирусы могут вызвать многие заболевания, включая респираторные. Коронавирусы круглогодично циркулируют в популяции человека и, как правило, вызывают острые респираторные вирусные инфекции с поражением верхних дыхательных путей легкой и средней степени тяжести. Новый коронавирус SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, принадлежащий к линии Beta-CoV B [5]. Вирус отнесен ко II группе патогенности, как и некоторые другие представители этого семейства (вирус SARS-CoV, MERS-CoV). Коронавирус SARS-CoV-2 предположительно является рекомбинантным вирусом между коронавирусом летучих мышей и неизвестным по происхождению коронавирусом. Генетическая последовательность SARS-CoV-2 сходна с последовательностью SARS-CoV по меньшей мере на 79% [1].

Основным источником коронавирусной инфекции является больной человек, в том числе находящийся в инкубационном периоде заболевания [6, 7]. Передача вируса осуществляется воздушно-капельным, воздушно-пылевым и контактным путями [1]. Ведущим путем передачи SARS-CoV-2 является воздушно-капельный, который реализуется при кашле, чихании и разговоре на близком (менее 2 м) расстоянии. Контактный путь передачи осуществляется во время непосредственного контакта с зараженным человеком, а также через вещи, загрязненные вирусом. При комнатной температуре SARS-CoV-2 способен сохранять жизнеспособность на различных предметах в течение 72 ч. Кроме того, по имеющимся научным данным, возможен фекально-оральный механизм передачи вируса. SARS-CoV-2 включен в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих (постановление Правительства Российской Федерации от 31 января 2020 г. № 66) [1].

Входные ворота возбудителя – эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Инкубационный период заболевания составляет от 2 до 14 суток, в среднем 5–7 суток. Заболевание может проявляться повышением температуры тела, кашлем, одышкой, утомляемостью, ощущением заложенности в грудной клетке, могут отмечаться боль в горле, насморк, снижение обоняния и вкуса, признаки конъюнктивита. Наиболее тяжелая одышка развивается к 6–8-му дню от момента инфицирования [7].

Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (ACE2) [8]. Рецепторы ACE2 представлены в различных органах, но основной мишенью являются альвеолярные клетки II типа легких, что определяет развитие пневмонии, которая является наиболее распространенным клиническим проявлением вируса, также у 3–4% пациентов отмечается острый респираторный дистресс-синдром [1, 9].

На сегодняшний день эффективного специфического препарата для лечения коронавирусной инфек-

ции не разработано [10]. По опубликованным данным, разные лекарственные препараты сегодня могут применяться при лечении пациентов с COVID-19. Однако имеющиеся сведения о результатах терапии данными препаратами не позволяют сделать однозначный вывод об их эффективности или неэффективности [1]. Таким образом, появление нового заболевания поставило перед медицинской наукой задачи по разработке эффективных подходов к профилактике и лечению самой инфекции, а также ее осложнений.

С самого начала развития эпидемии COVID-19 было отмечено, что мужчины заболевают чаще женщин, при этом у них отмечаются более тяжелые формы проявления инфекции [11]. Точные причины такой ситуации не установлены, но, возможно, это связано с наличием каких-то заболеваний, делающих мужчин более восприимчивыми к коронавирусу, особенностями гигиенических привычек мужчин или с тем, что они реже обращаются за медицинской помощью [12]. Но основное объяснение — то, что и тяжесть заболевания, и высокая смертность мужчин от COVID-19 каким-то образом связаны с тестостероном [11, 13]. Для объяснения этого предлагается несколько гипотез.

Одна из них заключается в том, что тестостерон оказывает иммуносупрессивное действие. Ряд исследований свидетельствует о том, что тестостерон ослабляет иммунные реакции [14–16]. Но другие исследования говорят, наоборот, о стимулирующей функции тестостерона на иммунную систему [17]. Однако недостатками всех этих исследований является то, что они были направлены на изучение некой конкретной иммунной функции, а не всего иммунного ответа в целом. Кроме того, гипотеза об иммуносупрессивном действии тестостерона у мужчин входит в эпидемиологическое противоречие со следующими факторами. С одной стороны, известно, что вирус поражает в большей степени не только мужчин, но и пожилых пациентов, как правило, с хроническими заболеваниями — часто диабетом и ожирением [1]. Но при этом является доказанным факт того, что уровень тестостерона у мужчин снижается с возрастом, в ряде случаев вплоть до гипогонадных значений [18]. Распространенность манифестного гипогонадизма у лиц с ожирением и сахарным диабетом весьма велика и достигает 50% [19]. Таким образом, можно было бы предположить некоторое протективное действие гипогонадизма на течение коронавирусной инфекции у пациентов из этих клинических групп, чего не наблюдается. Более того, в исследовании Rastrelli и соавт. (2020) было установлено, что, напротив, низкие уровни тестостерона приводят к худшему прогнозу и более высокой смертности мужчин с коронавирусом [20].

Другая гипотеза заключается в том, что восприимчивость к коронавирусу зависит от андрогенизации организма при его развитии. Это косвенно подтверждается результатами исследования Manning и соавт. (2020), которые, изучив данные обследования 200 000 мужчин в 41 стране, установили, что мужчины, у которых безымянный палец длиннее указательного, переносят COVID-19 в более легкой форме [21]. Кроме того, у них меньше риск смертности от этого заболевания. Исследовалось соотношение между длиной указательного (2D) и безымянного (4D) пальцев рук (пальцевой индекс). Чем меньше разница между пальцами (низкий пальцевой индекс, низкое соотношение 2D:4D), тем

длиннее безымянный палец, и наоборот, чем выше значение 2D:4D (высокий пальцевый индекс), тем этот палец короче. По данным исследователей, длина безымянного пальца положительно коррелирует и отражает силу влияния тестостерона на плод во внутриутробном периоде. Сравнив эти данные в различных странах, авторы пришли к выводу, что у мужчин с длинными безымянными пальцами риск развития тяжелой формы болезни и смерти от нее сравнительно низок. В группу с низким пальцевым индексом вошли Малайзия, Мексика, Россия, Сингапур, Бразилия, Австрия, Исландия, Новая Зеландия, Австралия и Бельгия. А мужчины с высоким пальцевым индексом живут в Болгарии, Аргентине, Турции, Испании, Израиле, Румынии, Индии, Венгрии, Греции и Великобритании. Средний показатель смертности у мужчин в группе стран с низким пальцевым индексом оказался примерно вдвое ниже, чем в группе стран с высоким пальцевым индексом. А на индивидуальном уровне высокий пальцевый индекс (слабая андрогенизация во внутриутробном периоде) являлась фактором риска тяжелых осложнений [21].

Однако это вступает в некоторое противоречие с результатами итальянского исследования Montopoli и соавт. (2020) [22]. Исследователи провели анализ базы данных, включившей 4532 мужчин, инфицированных SARS-CoV-2. Было установлено, что пациенты, имевшие в анамнезе злокачественные заболевания, подвержены риску развития коронавирусной инфекции в 1,8 раза больше, нежели мужчины, не имеющие таких болезней. Кроме того, для онкологических больных было характерно развитие именно тяжелых форм пневмонии. При этом если рассматривать когорту мужчин, у которых онкологическим заболеванием являлся рак простаты, было отмечено, что те пациенты, которые получают андрогендепривационную терапию, реже заболевают и легче переносят SARS-CoV-2. Так, в итальянском исследовании только у 4 из 5273 мужчин, принимающих андрогендепривационную терапию, развилась коронавирусная инфекция. При этом из 37 161 больного раком простаты, которые не получали депривации, заболели SARS-CoV-2 114 человек, 18 умерли. Таким образом, риск развития коронавирусной инфекции в условиях андрогенной депривации снижался в 4 раза. Эффект терапии исследователи объясняют воздействием на белок TMPRSS2, синтез которого является андрогензависимым [22]. Этот белок участвует в ряде процессов в организме, включая развитие рака и вирусных инфекций [23, 24]. При этом данный белок помогает SARS-CoV-2 инфицировать здоровые клетки человека [25]. Установлено, что как TMPRSS2, так и рецепторы к андрогенам содержатся в легких [26, 27]. У пациентов с раком предстательной железы, как правило, повышен уровень этого белка. Учитывая, что низкий пальцевый индекс свидетельствует о повышенном риске рака простаты у мужчин [28], логично было бы предположить, что низкий индекс будет и фактором риска тяжелого течения коронавирусной инфекции, чего не происходит.

Авторы исследования пальцевого индекса предполагают, что воздействие тестостерона во внутриутробном периоде может повышать число рецепторов белка ACE2 в организме плода [21]. Хотя коронавирус использует ACE2 для проникновения в клетки легких, что теоретически должно облегчать заражение, этот же белок мо-

жет ограничивать распространение вируса в организме и степень поражения легких из-за того, что ACE2 широко представлен в других различных органах и тканях мужского организма [29, 30]. Так, установлено наличие ACE2 в яичках, включая клетки сперматогенного эпителия, Лейдига и Сертоли. Тем не менее нет клинических данных о том, может ли инфекция SARS-CoV-2 повлиять на функцию гонад у мужчин. В исследовании Ma L. и соавт. (2020) сравнили уровни половых гормонов у 81 мужчины репродуктивного возраста с SARS-CoV-2-инфекцией и 100 здоровых пациентов. Отмечено, что уровни лютеинизирующего гормона при коронавирусной инфекции были выше, нежели чем при отсутствии таковой, при этом отношение уровней тестостерона и фолликулостимулирующего гормона к уровням лютеинизирующего гормона являлись сниженными у мужчин с COVID-19. Кроме того, регрессионный анализ показал, что уровень С-реактивного белка связан с этим отношением у больных COVID-19. Таким образом, это исследование свидетельствует о возможности непосредственного влияния COVID-19 на функцию яичек [31]. В другом исследовании продемонстрировано высокое содержание не связанного с альвеоцитами растворимого ACE2 в плазме крови у мужчин [32]. Возможно, именно не связанный с легочной тканью ACE2 играет протективную роль. Кроме того, для проникновения вируса в альвеоцит только ACE2 недостаточно, необходим еще TMPRSS2 [25].

В исследованиях Wambier и соавт. (2020) установлено, что как экспрессия TMPRSS2, так и более тяжелое течение коронавирусной инфекции отмечаются у мужчин с гиперандрогенией – андрогенной алопецией, акне, выраженным лицевым оволосением и повышенной жирностью кожи [11, 33, 34]. В связи с этим некоторые исследователи предлагают использовать андрогенную депривацию мужчинам с высоким риском развития COVID-19 даже при отсутствии рака простаты [22, 35]. Для андрогенной депривации используются стероидные (ципротерон ацетат) и нестероидные (флутамид, нилутамид) антиандрогены [36]. Другая группа препаратов для гормональной терапии представлена аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона (госерелин, лейпрорелин, бусерелин), под влиянием которых блокируется выработка гонадотропных гормонов гипофизом, и со временем концентрация тестостерона в сыворотке крови достигает посткастрационных значений, то есть происходит медикаментозная кастрация [36]. Данные препараты вводят подкожно в виде депо-формы раз в месяц. Именно такой вариант терапии предлагают использовать на протяжении месяца итальянские исследователи [22].

В настоящий момент одним из исследуемых препаратов с антиандрогенной активностью, который теоретически возможно применять при COVID-19, является спиронолактон. Это антиандроген с диуретическим эффектом, который не применяется для андрогенной депривации при раке простаты, но с успехом применяется в лечении сердечно-легочных заболеваний [37]. Продemonстрировано протективное действие спиронолактона на альвеолы при радиотерапии [38]. Установлено, что применение спиронолактона уменьшает выраженность фиброза легких и восстанавливает их альвеолярную структуру [39]. При этом антиандрогенный эффект препарата может являться дополнительным положительным аспектом терапии [40]. В России проводится исследование, в котором наблюдаются

2 группы пациентов с COVID-19: одна из них получает обычное лечение, другая — комбинацию бромгексина и спиронолактона. В настоящий момент исследование не завершено, результаты не опубликованы. Кроме того, в США проводятся три исследования: одно из них — исследование антиандрогенного препарата аналога гонадотропин-рилизинг-гормона у мужчин, второе — блокатора андрогенных рецепторов у мужчин и третье — блокатора андрогенных рецепторов у мужчин и женщин с COVID-19. Авторы планируют получить результаты в течение нескольких месяцев.

Однако существует один проблемный аспект. Дело в том, что мужчины в итальянском исследовании уже получали антиандрогенную терапию и, вероятно, задолго до заражения коронавирусом имели снижение андрогенной активности, а следовательно, вероятно, низкую экспрессию TMPRSS2. Таким образом, далеко не факт, что если применить данную терапию у пациента с выявленной инфекцией, то даже при наличии реального эффекта от терапии он успеет проявиться по времени. А вот побочные эффекты антиандрогенной терапии (включая катаболический) могут проявиться сразу [18]. Более того, Schroeder M. и соавт. (2020) обнаружили, что при осложненных формах COVID-19 у большинства мужчин отмечаются низкие уровни общего тестостерона — 68,6% и дигидротестостерона — 48,6%. При этом уровни тестостерона отрицательно коррелировали с уровнями интерлейкина-2 и фактора некроза опухолей- γ [41]. Результаты исследования Rastrelli G. и соавт. (2020) также подтверждают полученные данные: у мужчин с COVID-19 получающих респираторную поддержку уровни как общего, так и свободного тестостерона являлись более низкими, нежели чем у пациентов проходящих лечение в общетерапевтических отделениях. При этом показатели этих гормонов отрицательно коррелировали с биохимическими факторами риска (С-реактивным белком и ферритином). Резкое повышение смертности и показаний к респираторной поддержке наблюдалось у мужчин с уровнями общего тестостерона <5 нмоль/л или свободного тестостерона <100 нмоль/л [20]. Появление

этих данных привело к гипотезе о том, что при тяжелой форме COVID-19 и выявлении гипогонадизма может быть целесообразно использование не андрогенной депривации, а наоборот — андрогенной заместительной терапии препаратами тестостерона. В работе Pozzilli P. и Lenzi A. (2020) указывается, что у мужчин на фоне тестостерон-заместительной терапии отмечено увеличение пикового потребления кислорода. В этой работе так же указывается что тестостерон может снижать воспаление [42]. Использование тестостерона может уменьшить проявление респираторного дистресс синдрома и предотвратить прогрессию тяжелой формы COVID-19, где провоспалительные цитокины играют главную роль.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, приведенные литературные сведения отечественных и зарубежных исследователей об андрогенном статусе мужчины и возможностях антиандрогенной терапии в лечении COVID-19 свидетельствуют о значительном прогрессе в изучении данной проблемы. Вместе с тем данные по эффективности и безопасности антиандрогенов при терапии новой коронавирусной инфекции а также взаимосвязь неблагоприятных исходов COVID-19 и низкого уровня тестостерона требуют уточнения, что открывает для специалистов в изучении этой проблемы новые рубежи для научной деятельности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа и подготовка статьи проведены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в подготовку и написание статьи, прочли и одобрили финальную версию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 6.0 (28.04.2020). — М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации. — 165 с. [Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19)». Versiya 6.0 (28.04.2020). Moscow: Ministry of health of the Russian Federation. 165 p. (In Russ.)].
2. Wu P, Hao X, Lau EH, et al. Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(3):2000044. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000044.
3. Li X, Zai J, Wang X, Li Y. Potential of large 'first generation' human-to-human transmission of 2019-nCoV. *J Med Virol.* 2020;92(4):448–454. doi: 10.1002/jmv.25693.
4. World Health Organization. Infection prevention and control guidance for long-term care facilities in the context of COVID-19: interim guidance, 21 March 2020. World Health Organization; 2020.
5. Phylogeny of SARS-like betacoronaviruses including novel coronavirus SARS-CoV-2. Available from: <https://nextstrain.org/groups/blab/sars-like-cov>.
6. Phan LT, Nguyen TV, Luong QC, et al. Importation and human-to-human transmission of a novel coronavirus in Vietnam. *N Engl J Med.* 2020;382(9):872–874. doi: 10.1056/nejmc2001272.
7. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
8. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol.* 2020;92(5):479–490. doi: 10.1002/jmv.25707.
9. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
10. Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends.* 2020;14(1):69–71. doi: 10.5582/bst.2020.01020.
11. Wambier CG, Goren A. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection is likely to be androgen mediated. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(1):308–309. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.032.
12. Manning JT, Fink B. Digit ratio, nicotine and alcohol intake and national rates of smoking and alcohol consumption. *Pers Individ Differ.* 2011;50(3):344–348. doi: 10.1016/j.paid.2010.10.016.
13. Wambier CG, Goren A, Vaco-Galvan S, et al. Androgen sensitivity gateway to COVID-19 disease severity. *Drug Dev Res.* 2020;10.1002/ddr.21688. doi: 10.1002/ddr.21688.
14. Bupp MR, Jorgensen TN. Androgen-Induced Immunosuppression. *Front Immunol.* 2018;9:794. doi: 10.3389/fimmu.2018.00794.
15. Trigunaite A, Dimo J, Jorgensen TN, et al. Suppressive effects of androgens on the immune system. *Cell Immunol.* 2015;294(2):87–94. doi: 10.1016/j.cellimm.2015.02.004.

16. Trumble BC, Blackwell AD, Stieglitz J, et al. Associations between male testosterone and immune function in a pathogenically stressed forager-horticultural population. *Am J Phys Anthropol*. 2016;161(3):494–505. doi: 10.1002/ajpa.23054.
17. Posma E, Moes H, Heineman MJ, Faas MM. The effect of testosterone on cytokine production in the specific and non-specific immune response. *Am J Reprod Immunol*. 2004;52(4):237–243. doi: 10.1111/j.1600-0897.2004.00216.x.
18. Роживанов РВ. Синдром гипогонадизма у мужчин // *Ожирение и метаболизм*. — 2014. — Т.11. — №2. — С. 24–31. [Rozhivanov RV. Syndrome of hypogonadism in males. *Obesity and metabolism*. 2014;11(2):24–31. (In Russ.)]. doi: 10.14341/OMET2014230-34.
19. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., и др. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин с сахарным диабетом // *Ожирение и метаболизм*. — 2017. — Т.14. — №4. — С. 83–92. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Shestakova MV, et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of testosterone deficiency (hypogonadism) in male patients with diabetes mellitus. *Obesity and metabolism*. 2017;14(4):83–92. (In Russ.)]. doi: 10.14341/OMET2017483-92.
20. Rastrelli G, Di Stasi V, Inglese F, et al. Low testosterone levels predict clinical adverse outcomes in SARS-CoV-2 pneumonia patients. *Andrology*. 2020;10.1111/andr.12821. doi: 10.1111/andr.12821.
21. Manning JT, Fink B. Understanding COVID-19: Digit ratio (2D:4D) and sex differences in national case fatality rates. *Early Hum Dev*. 2020;146:105074. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2020.105074.
22. Montopoli M, Zumerle S, Vettor R, et al. 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. doi: 10.1016/j.annonc.2020.04.479.
23. Lucas JM, Heinlein C, Kim T, et al. 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):1310–1325. doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-1010.
24. Heurich A, Hofmann-Winkler H, Gierer S, et al. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *J Virol*. 2014;88(2):1293–1307. doi: 10.1128/JVI.02202-13.
25. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. 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. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
26. Choi SY, Bertram S, Glowacka I, et al. Type II transmembrane serine proteases in cancer and viral infections. *Trends Mol Med*. 2009;15(7):303–312. doi: 10.1016/j.molmed.2009.05.003.
27. Mikkonen L, Pihlajamäki P, Sahu B, et al. Androgen receptor and androgen-dependent gene expression in lung. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;317(1–2):14–24. doi: 10.1016/j.mce.2009.12.022.
28. Sudhakar HH, Manjunatha R, Madhusudhana HR. Relationship between second to fourth digit ratios and benign prostatic hyperplasia in aging men. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(5):PC1–3. doi: 10.7860/JCDR/2015/11992.5937.
29. Chen J, Jiang Q, Xia X, et al. Individual variation of the SARS-CoV2 receptor ACE2 gene expression and regulation. *Aging Cell*. 2020;19(7):e13168. doi: 10.1111/acer.13168.
30. Douglas GC, O'Bryan MK, Hedger MP, et al. The novel angiotensin-converting enzyme (ACE) homolog, ACE2, is selectively expressed by adult Leydig cells of the testis. *Endocrinology*. 2004;145(10):4703–4711. doi: 10.1210/en.2004-0443.
31. Ma L, Xie W, Li D, et al. Effect of SARS-CoV-2 infection upon male gonadal function: A single center-based study. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.21.20037267.
32. Sama IE, Ravera A, Santema BT, et al. Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1810–1817. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa373.
33. Wambier CG, Goren A, Nau G, Ossimetha A. Androgen-driven COVID-19 pandemic theory. Preprint. 2020. doi: 10.13140/RG.2.2.21254.11848.
34. Wambier CG, Vaco-Galvan S, McCoy J, et al. Androgenetic alopecia present in the majority of hospitalized COVID-19 Patients – the «Gabrin sign». *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(2):680–682. doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.079.
35. McCoy J, Wambier CG, Vano-Galvan S, et al. Racial variations in COVID-19 deaths may be due to androgen receptor genetic variants associated with prostate cancer and androgenetic alopecia. Are anti-androgens a potential treatment for COVID-19? *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(7):1542–1543. doi: 10.1111/jocd.13455.
36. Перверзев О.С., Коган М.И. Рак простаты. Монография. — Харьков: Факт, 2004. — 231 с. [Perversev OS, Kogan MI. Rak prostaty. Monografiya. Harkov: Fakt; 2004. 231 p. (In Russ.)].
37. Cadegiani FA. Can spironolactone be used to prevent COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome in patients with hypertension? *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;318(5):E587–E588. doi: 10.1152/ajpendo.00136.2020.
38. Yavas G, Yavas C, Celik E, et al. The impact of spironolactone on the lung injury induced by concomitant trastuzumab and thoracic radiotherapy. *Int J Radiat Res*. 2019;17(1):87–95. doi: 10.18869/acadpub.ijrr.17.1.87.
39. Ji WJ, Ma YQ, Zhou X, et al. Spironolactone attenuates bleomycin-induced pulmonary injury partially via modulating mononuclear phagocyte phenotype switching in circulating and alveolar compartments. *PLoS ONE*. 2013;8(11):e81090. doi: 10.1371/journal.pone.0081090.
40. Katzung & Trevor's Pharmacology Examination and Board Review. 12th ed. McGraw-Hill Education; 2018. 592 p.
41. Schroeder M, Tuku B, Jarczak D, et al. The majority of male patients with COVID-19 present low testosterone levels on admission to Intensive Care in Hamburg, Germany: a retrospective cohort study. 2020. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.07.20073817>
42. Pozzilli P and Lenzi A Testosterone, a key hormone in the context of COVID-19 pandemic, *Metabolism* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154252>

Рукопись получена: 19.06.2020. Одобрена к публикации: 15.07.2020. Опубликовано online: 24.10.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Роживанов Роман Викторович**, д.м.н. [Roman V. Rozhivanov, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5386-4289>; eLibrary SPIN: 8052-3310; e-mail: rrozhivanov@mail.ru.

Андреева Елена Николаевна, д.м.н., профессор [Elena N. Andreeva, MD, PhD, Professor];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8425-0020>; eLibrary SPIN: 1239-2937; e-mail: endogin@mail.ru

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, Professor];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Natalya G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: nm70@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

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. — Т. 66. — №4. — С. 77–81. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12500>

TO CITE THIS ARTICLE:

Rozhivanov RV, Andreeva EN, Melnichenko GA, Mokrysheva NG. Androgens and Antiandrogens influence on COVID-19 disease in men. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(4):77–81. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12500>