

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-2-52-57>

Взаимосвязь между течением COVID-19 и уровнем половых гормонов у мужчин

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.Г. Антонов, К.И. Гамылин, Д.Н. Величко, В.В. Гордеев

ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России; д. 35, ул. Муравьева-Амурского, Хабаровск, 680000, Россия

Контакт: Гамылин Кирилл Игоревич, gamylin1995@gmail.com

Аннотация:

Введение. COVID-19 на сегодняшний день остается актуальной проблемой в сфере здравоохранения. Новый мутагенный штамм, как и его предшественники, также вызывает полисистемное повреждение организма. Актуальным вопросом в изучении патогенных свойств возбудителя является влияние вируса на изменение уровня половых гормонов у мужчин.

Цель: провести анализ современных представлений о течении COVID-19 и уровне половых гормонов у мужчин.

Материалы и методы. Проведен поиск публикаций в международной базе данных MEDLINE на платформе PubMed, в научной электронной библиотеке eLibrary.ru и в поисковой системе GoogleScholar. Поискные запросы включали следующие комбинации слов: «COVID-19», «SARS-CoV-2», «мужская фертильность», «гипогонадизм», «яичко», «ангиотензин превращающий фермент 2», «репродуктивное здоровье», «тестостерон», «эстрадиол», «гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось» («COVID-19», «SARS-CoV-2», «male fertility», «hypogonadism», «testis», «angiotensin converting enzyme 2», «reproductive health», «testosterone», «estradiol», «hypothalamic-pituitary-gonadal axis»). Всего было проанализировано 130 публикаций, из которых для настоящего обзора отобраны 43. Были исключены тезисы конференций, короткие сообщения, дублирующиеся публикации.

Результаты. По данным обзора научных публикаций, уровень мужских половых гормонов и течение COVID-19 взаимосвязаны. Новая коронавирусная инфекция оказывает негативное влияние на уровень половых гормонов мужчин с помощью ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2), а также клеточной трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2) вследствие повышения уровня провоспалительных цитокинов, которые увеличивают метаболический клиренс и подавляют гонадную ось.

Выводы. COVID-19 и половые гормоны имеют взаимосвязь. До сих пор ведутся споры и нет единого мнения, о том, как уровень половых гормонов влияет на течение COVID-19. Поэтому мы считаем, что этот вопрос до сих пор остается актуальным, учитывая, что вспышки новых штаммов SARS-CoV-2 периодически возникают.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; новая коронавирусная инфекция; мужская фертильность; гипогонадизм; трансмембранная сериновая протеаза 2; активные формы кислорода; половые гормоны.

Для цитирования: Антонов А.Г., Гамылин К.И., Величко Д.Н., Гордеев В.В. Взаимосвязь между течением COVID-19 и уровнем половых гормонов у мужчин. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(2):52-57; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-2-52-57>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-2-52-57>

The relationship between the course of COVID-19 and the level of sex hormones in men

LITERATURE REVIEW

A.G. Antonov, K.I. Gamylin, D.N. Velichko, V.V. Gordeev

Far Eastern State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 35. Muravyov-Amurskiy st, Khabarovsk, 680000, Russia

Contacts: Kirill I. Gamylin, gamylin1995@gmail.com

Summary:

Introduction. The new coronavirus infection remains a pressing health problem today. The new mutagenic strain (omicron) and its variants (stealth-omicron, «centaur»), like its predecessors (beta, delta), also causes multisystem damage to the body. A pressing issue in the study of the pathogenic properties of the pathogen is the effect of the virus on changes in the level of sex hormones in men.

Purpose of the work: to analyze modern ideas about the course of COVID-19 and the level of sex hormones in men.

Materials and methods. A search for publications was carried out in the international MEDLINE database on the PubMed platform, in the scientific electronic library eLibrary.ru and in the GoogleScholar. Search terms included the following combinations of words: «COVID-19», «SARS-CoV-2», «male fertility», «hypogonadism», «testis», «angiotensin converting enzyme 2», «reproductive health», «testosterone», «estradiol», «hypothalamic-pituitary-gonadal axis». A total of 130 publications were analyzed, of which 43 publications were selected for this review. Conference abstracts, short communications, and duplicate publications were excluded.

Results. According to a review of scientific publications, the level of male sex hormones and the course of the new coronavirus infection are interrelated. The novel coronavirus infection has a negative impact on male sex hormone levels via ACE-2 as well as cellular transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2), due to increased levels of pro-inflammatory cytokines that increase metabolic clearance and suppress the gonadal axis.

Conclusions. COVID-19 and sex hormones have a relationship. There is still debate and there is no consensus on how the level of sex hormones affects the course of COVID-19. Therefore, we believe that this issue remains relevant to this day, given that outbreaks of new strains of SARS-CoV-2 arise periodically.

Key words: COVID-19; SARS-CoV-2; new coronavirus infection; male fertility; hypogonadism; transmembrane serine protease 2; reactive oxygen species; sex hormones.

For citation: Antonov A.G., Gamylin K.I., Velichko D.N., Gordeev V.V. The relationship between the course of COVID-19 and the level of sex hormones in men. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(2):52-57; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-2-52-57>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время ученым известно, что COVID-19 не ограничивается поражением только верхних дыхательных путей, в отдаленном периоде были выявлены случаи осложнения со стороны сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной и репродуктивной систем. Были предприняты попытки изучения патогенетических механизмов влияния COVID-19 на копулятивную активность, риски поражения яичек и сперматозоидов, а также передачи вируса половым путем и инфицирования плода. И хотя мнение о наличии вируса SARS-CoV-2 в яичках остается спорным, имеются исследования, в которых сообщается о повреждении яичек и нарушении регуляции половых гормонов, связанных с COVID-19 [1].

Имеются неопровержимые доказательства того, что мужской пол подвержен более высокому риску развития и более тяжелому течению COVID-19 и, следовательно, имеет худшие клинические результаты. Однако взаимосвязь между половыми гормонами и COVID-19 остается неясной, предполагается как защитное, так и вредное воздействие на различные аспекты заболевания [2].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поисковые запросы включали следующие комбинации слов: «COVID-19», «SARS-CoV-2», «мужская фертильность», «male fertility» «гипогонадизм», «hypogonadism», «яичко», «testis», «ангиотензин превращающий фермент 2», «angiotensin converting enzyme 2», «репродуктивное здоровье», «reproductive health», «тестостерон», «testosterone», «эстрадиол», «estradiol», «гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось», «hypothalamic-pituitary-gonadal axis». Всего было проанализировано 130 публикаций, из которых для настоящего обзора отобраны 43 публикации. Были исключены тезисы конференций, короткие сообщения, дублирующиеся публикации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Влияние уровня тестостерона на течение COVID-19 у мужчин

Ключевым мужским половым гормоном является тестостерон, секретируемый преимущественно (95%)

яичками под влиянием лютеинизирующего гормона (ЛГ) и в значительно меньшей степени (5%) – корой надпочечников. Яичниками и корой надпочечников женщин тестостерон также синтезируется, однако уровень его в плазме крови значительно ниже, чем мужчин [3].

Существуют убедительные данные о том, что мужчины, пострадавшие от COVID-19, имеют худшие прогнозы заболеваемости, чем женщины. Однако физиологические механизмы, с помощью которых тестостерон может влиять на исход заболевания, остаются неясными. Есть две точки зрения, которые стали потенциальными объяснениями различий течения COVID-19 между полами. Во-первых, большое внимание привлекло влияние тестостерона на проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетки человека. Во-вторых, также предполагается влияние этого гормона на иммунную регуляцию в более широком смысле [4].

Тестостерон потенциально увеличивает восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2, что может объяснить более высокий уровень заражения среди мужчин. Однако более высокая восприимчивость к инфекции не обязательно означает более высокий риск смерти после заражения [5].

Относительно высокая частота осложнений тяжелой формы COVID-19 у мужчин побудила исследователей изучить взаимосвязь между уровнем половых гормонов у мужчин и заболеваемостью ковидом на ранних этапах пандемии. Вероятно, тестостерон является ключевым фактором заражения и прогрессирования заболевания, хотя существуют конкурирующие теории о том, улучшает или ухудшает тестостерон тяжесть COVID-19. Тестостерон регулирует экспрессию как ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), так и мембрано-связанную сериновую протеазу 2 (TMPRSS2), что, вероятно, способствует проникновению SARS-CoV-2 [6-9]. Поэтому возникли опасения, что более высокие уровни тестостерона могут увеличить частоту заражения COVID-19 и отрицательно повлиять на течение болезни.

Эти опасения также описали в своей статье С.Г. Wambier и соавт. Они предположили, что высокие уровни тестостерона и других андрогенов в сыворотке могут увеличить тяжесть COVID-19 за счет увеличения экспрессии TMPRSS2, которая жизненно важна для расщепления и активации шипового белка SARS-CoV-2 во время острой инфекции SARS-CoV-2 [10]. ■

М. Montopoli и соавт. провели большое популяционное исследование, в котором приняли участие 9280 пациентов с COVID-19 и раком предстательной железы или без него. Исследование показало, что пациенты, получающие андрогендепривационную терапию (АДТ), имеют меньший риск осложнений, связанных с COVID-19, по сравнению с пациентами, которые не получали АДТ. Это открытие предполагает, что антиандрогенные агенты снижают активационную роль тестостерона в экспрессии TMPRSS2, и, таким образом, высокий уровень тестостерона может увеличить тяжесть заболевания COVID-19 [11].

Напротив, S.R. Keilich и соавт. описали, что тестостерон оказывает решающее защитное действие на легочную ткань посредством модуляции воспаления легких, а снижение уровня тестостерона с возрастом может predisполагать в старости к хроническим воспалительным заболеваниям легких и вирусным инфекциям [12]. В пользу этого утверждения X. Wang с соавт. показали, что терапия тестостероном уменьшает воспаление и фиброз легких за счет ингибирования ядерного респираторного фактора 1 (NRF1) и сигнального пути NF-κB. [13]. Было замечено, что тестостерон ингибирует выработку провоспалительных цитокинов, включая интерлейкины (ИЛ) ИЛ-1β, ИЛ-6 и фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) [14]. Таким образом, уровень ИЛ-6 в сыворотке крови увеличивается у пациентов с гипогонадизмом, что увеличивает их восприимчивость к COVID-19 [15].

Низкий уровень тестостерона в сыворотке связан с осложненным течением COVID-19 из-за отсутствия иммуномодулирующих свойств тестостерона [16].

G. Rastrelli с соавт. провели проспективное исследование, в котором обнаружили, что снижение общего тестостерона и свободного тестостерона с повышенным уровнем ЛГ, зарегистрированное в тяжелых случаях COVID-19, в значительной степени коррелирует с повышенным уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и ферритина в плазме [17].

Ряд авторов, включая О. Moreno-Perez и соавт. установили, что наличие в анамнезе COVID-19 увеличивает риск развития гипогонадизма. При обследовании 143 пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию (72% из которых выздоровели от тяжелой пневмонии), низкий уровень общего тестостерона был отмечен у 41 пациента (28,7%) через 8-12 недель после выздоровления [18].

Исследование А. Salonia и соавт. показало, что уровень тестостерона, указывающий на гипогонадизм, наблюдался у 257 (89,8%) мужчин с лабораторно подтвержденным COVID-19 при поступлении в стационар. В 243 (85%) случаях гипогонадизм был вторичным. Течение инфекции SARS-CoV-2 было неизменно связано с более низкими уровнями тестостерона ($p < 0,0001$) и повышенным риском гипогонадизма ($p < 0,0001$) после учета возраста [19].

Эти данные согласуются с результатами другого исследования, где так же имело место значительное снижение уровня тестостерона у мужчин, перенесших коронавирусную инфекцию. У 24 пациентов был проведен тест на половые гормоны в сыворотке крови до и во время COVID-19, показано, что, уровень общего тестостерона во время ковида значительно снизился с $19\,458 \pm 198$ нг/дл до 315 ± 120 нг/дл ($p = 0,003$) [20].

Учитывая вышеописанные исследования, можно сделать вывод, что до сих пор нет единого мнения о влиянии COVID-19 на уровень тестостерона. Одни данные позволяют предположить, что более низкие уровни тестостерона могут прогнозировать более тяжелые клинические исходы и являются предиктором прогрессирования COVID-19. В тоже время, данные других исследований указывают на то, что высокий уровень тестостерона может увеличить тяжесть заболевания COVID-19.

Влияние уровня гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны) на течение COVID-19 у мужчин

Китайские ученые провели исследование, в котором сравнивались уровни гормонов у инфицированных мужчин (119 человек), а также у мужчин того же возраста контрольной группы (273 человека). Авторы обнаружили значительное увеличение уровней лютеинизирующего гормона (ЛГ) и сопутствующее снижение соотношения общего тестостерона/лютеинизирующего гормона (Т/ЛГ) в сыворотке крови в инфицированной группе. Соотношение Т/ЛГ было отрицательно связано с С-реактивным белком и количеством лейкоцитов, возможно, из-за повреждения клеток Лейдига, что означает раннюю транзиторную стадию гипогонадизма [21]. P. Pozzilli и соавт. также сообщили о низком уровне тестостерона, но высоким уровнях ЛГ и ФСГ у мужчин, инфицированных вирусом SARS-CoV-2 [22]. Эти исследования показали, что COVID-19 может оказывать влияние на функцию яичек через изменения в гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси.

M.Z. Temiz и соавт. сравнили уровни ФСГ, ЛГ и тестостерона в сыворотке крови у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, до и после лечения и обнаружили, что эти показатели в динамике не имели значимых изменений [23].

E. Pascual-Goñi и соавт. при нейровизуализирующем исследовании пациента с SARS-CoV-2 выявили гипоталамическую нейропатию, сопровождающуюся увеличением гипофиза. Они сделали вывод, что гипертрофия гипофиза у данного пациента могла быть вызвана временным увеличением уровня гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) [24].

H. Xu и соавт. обнаружили, что уровень гормонов, связанных с полом (Т, ФСГ и ЛГ) у мужчин, инфицированных SARS-CoV-2, улучшался в период выздоровле-

ния. Авторы также заявили, что не было обнаружено значимой связи между уровнем тестостерона и продолжительностью или тяжестью заболевания [25].

В 2023 году была опубликована статья турецких ученых. Они провели исследование, в котором приняло участие 105 инфицированных COVID-19 мужчин в возрасте от 20 до 54 лет и 105 неинфицированных мужчин (контрольная группа). Авторы также не наблюдали статистически значимой разницы между значениями ФСГ и ЛГ в двух группах пациентов. Однако уровни тестостерона были значительно снижены в группе COVID-19 по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Кроме того, уровень эстрадиола (E2) значительно увеличился в группе COVID-19 по сравнению с контролем ($p < 0,001$) [26].

М. Kadihasanoglu с соавт. провели исследование, в котором сравнивались уровни мужских репродуктивных гормонов в трех группах, которые включали пациентов с COVID-19 ($n=89$), пациентов с инфекциями дыхательных путей, не связанными с COVID-19 ($n=30$), и контрольную группу здоровых мужчин того же возраста ($n=143$). Уровни тестостерона в сыворотке составляли в среднем 185,52 нг/дл у пациентов с COVID-19, 288,67 нг/дл – у пациентов с инфекциями дыхательных путей, не связанными с COVID-19, и 332 нг/дл – в контрольной группе ($p < 0,0001$). Доля пациентов с дефицитом тестостерона в группе 1, группе 2 и группе 3 составила 74,2%, 53,3% и 37,8% соответственно ($p < 0,0001$). Уровни ЛГ и пролактина в сыворотке крови были выше у пациентов с COVID-19 и пациентов с инфекцией дыхательных путей, не связанной с COVID-19, чем в контрольной группе ($p=0,0003$ и $p=0,000$ соответственно) [27].

Исходя из вышеперечисленных исследований, можно сделать заключение, что увеличение уровня гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси отрицательно влияет на течение COVID-19.

Влияние уровня пролактина на течение COVID-19 у мужчин

Пролактин (ПРЛ) – лактогенный гормон, вырабатываемый передней долей гипофиза. Он способствует контролю иммунной системы. Высвобождение ПРЛ регулируется дофамином, который ограничивает его высвобождение через дофаминовые рецепторы 2-го типа [28].

Хотя причины повышенного уровня ПРЛ в сыворотке крови при COVID-19 до конца не изучены, этому могут способствовать стресс, окислительный стресс и иммунологические нарушения во время инфекции. Таким образом, COVID-19 может способствовать выделению ПРЛ во время болезни [29]. Кроме того, исследования, основанные на стадии заражения SARS-CoV-2, показали, что чрезмерный уровень ПРЛ в сыворотке крови при COVID-19 может иметь как позитивные, так и негативные последствия. Значительные воспалительные и имму-

нологические нарушения во время инфекции SARS-CoV2 в первую очередь поражают пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями и нарушают нейроэндокринный баланс. Кроме того, стрессовое состояние, вызванное COVID-19, может влиять на высвобождение ПРЛ и других гормонов, связанных со стрессом [30].

Противовоспалительный эффект ПРЛ оказывает за счет снижения сверхактивных иммунных реакций. Он ингибирует выработку NF-κB и толл-подобного рецептора 4 (TLR4), тем самым снижая высвобождение провоспалительных цитокинов [31]. ПРЛ уменьшает воспаление за счет увеличения уровня иммуносупрессивного гормона прогестерона [32].

Что касается провоспалительных свойств ПРЛ, то, по мнению M.Di Rosa и соавт., он способствует развитию иммунологических и воспалительных заболеваний. В частности, ПРЛ вызывает выработку активных форм кислорода (АФК), повышая цитотоксичность макрофагов [33]. ПРЛ запускает секрецию белка-интерферона-10 (IP-10), хемокинов, воспалительного белка-1α макрофагальных клеток (MIP-1α) и белка-хемоаттрактанта моноцитов-1 (MCP-1) [34]. По данным Y. Zhuo и соавт., IP-10 и MIP-1α из активированных моноцитов и макрофагов вызывают цитокиновый шторм во время тяжелой инфекции SARS-CoV-2 [35]. Следовательно, повышенные уровни ПРЛ в сыворотке могут усиленно секретировать IP-10 и MIP-1α, что может усугубить тяжесть COVID-19. Кроме того, ПРЛ побуждает НК-клетки вырабатывать интерферон гамма (ИФН-γ) путем стимуляции Т-клеток и производства провоспалительных молекул [36].

A. Sen предполагает, что разные уровни пролактина у мужчин и женщин могут способствовать различному течению прогрессирования COVID-19 [37].

Вопрос о влиянии ПРЛ у мужчин и женщин на течение COVID-19 до сих пор остается открытым и требует дальнейшего исследования, чтобы лучше понять сложные механизмы взаимодействия между гормонами, иммунной системой и прогрессированием COVID-19.

Влияние эстрадиола на течение COVID-19 у мужчин

Эстрадиол и прогестерон являются важными модуляторами воспалительных и поведенческих процессов. Эти стероидные гормоны оказывают периферическое и неврологическое действие, а также противовоспалительное действие, изменяя форму иммунных клеток и стимулируя выработку антител посредством геномного воздействия на ядерные рецепторы гормонов. Статистические данные об эпидемии атипичной пневмонии и пандемии COVID-19 демонстрируют повышенную тяжесть заболевания и смертность у мужчин по сравнению с женщинами [38].

Инфекции, вызванные РНК-вирусами, такими как SARS-CoV-2, воспринимаются толл-подобными

рецепторами (TLR), включая TLR7, что приводит к индукции продукции интерферон-бета (ИФН-β) и интерферона-альфа (ИФН-α) плазмоцитодными дендритными клетками (ПДК) [39]. TLR7 кодируется X-хромосомой, и исследования показали, что ген, кодирующий TLR7, может избежать инактивации второй X-хромосомы у женщин, что приводит к более высокой экспрессии TLR7 в иммунных клетках женщин по сравнению с мужчинами. Исследования продемонстрировали, что ПДК женщин производят больше ИФН-α/β в ответ на молекулы TLR7, включая вирусные РНК, что приводит к более высокой индукции интерферона регулируемого гена у женщин [40].

Как факторы X-хромосомы, так и половые гормоны участвуют в этих половых различиях в ответах на ИФН типа I [41].

Во время заражения SARS-CoV-2 у пациентов женского пола было больше активных Т-клеток, чем у пациентов мужского пола. Женщины с тяжелой формой коронавирусной инфекции имеют более высокую концентрацию антител IgG в сыворотке крови, по сравнению с мужчинами, а генерация IgG на первичных фазах инфекции у женщин сильнее, чем у мужчин. Примечательно, что слабый ответ Т-клеток был отрицательно связан с возрастом пациентов и был связан с большей тяжестью заболевания у мужчин, чем у женщин [42].

R. Channarpanavar и соавт. сообщили, что моделирование инфекции SARS-CoV на мышах связано с повышенной восприимчивостью к SARS-CoV у мышей-самцов по сравнению с мышами-самками. По

сравнению с мышами-самцами, мыши-самки имели более низкие титры вируса и меньшую инфильтрацию воспалительными иммунными клетками (моноцитами, макрофагами и нейтрофилами) из-за выработки меньшего количества воспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ИЛ-1 и ФНО-α. Повреждение легких было ниже у самок мышей с более низкой смертностью (20%) по сравнению с мышами-самцами (80%). Также они провели эксперимент на самках мышей с удаленными яичниками и у самок, получавших ингибитор 17β-эстрадиола, результаты показали повышенную смертность [43]. Следовательно, эстрогены и прогестерон могут играть защитную роль против прямого противовирусного действия у женщин.

Референсные значения эстрогена оказывают положительное влияние на течение COVID-19 у женщин. Что касается мужчин, этот вопрос остается открытым и требует дальнейшего исследования.

В заключении вышеописанного обзора научных публикаций можно сделать вывод, что COVID-19 и половые гормоны имеют взаимосвязь. До сих пор ведутся споры и нет единого мнения, о том, как уровень половых гормонов влияет на течение COVID-19. Поэтому мы считаем, что этот вопрос остается актуальным и по сей день, учитывая что вспышки новых штаммов SARS-CoV-2 периодически возникают. Крайне важно провести более масштабные многоцентровые исследования, чтобы определить последствия COVID-19 для мужской фертильности. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Alexander B, Collins, Lei Zhao, Ziwen Zhu, Nathan T. Givens, Qian Bai, Mark R. Wakefield, Yuijiang Fang. Impact of COVID-19 on Male Fertility. *Urology* 2022;164:33-39. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2021.12.025>.
- Yassin A, Shabsigh R, Al-Zoubi RM, Aboumarzouk OM, Alwani M, Nettleship J, Kelly D. Testosterone and Covid-19: An update. *Rev Med Virol* 2023;33(1):e2395. <https://doi.org/10.1002/rmv.2395>.
- Scully EP, Haverfield J, Ursin RL, Tannenbaum C, Klein SL. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID 19 outcomes. *Nat Rev Immunol* 2020;20(7):442-7. <https://doi.org/10.1038/s4157702003488>.
- Auerbach JM, Khera M. Testosterone's Role in COVID-19. *J Sex Med* 2021;18(5):843-8. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2021.03.004>.
- Tukiainen T, Villani AC, Yen A, Rivas MA, Marshall JL, Satija R, et al. Landscape of X chromosome inactivation across human tissues. *Nature* 2017;550(7675):244-8. <https://doi.org/10.1038/nature24265>.
- Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ* 2020;11(1):29. <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00304-9>.
- Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020;382(13):1199-207. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2001316>.
- Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, et al. Gender differences in patients with COVID-19: Focus on severity and mortality. *Front Public Health* 2020;8:152. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.0015>.
- Zhou Y, Chi J, Lv W, Wang Y. Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19). *Diabetes Metab Res Rev* 2021;37(2):e3377. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3377>.
- Wambier C G, Goren A, Vaño-Galván S, Ramos PM, Ossimetha A, Nau G, et al. Androgen sensitivity gateway to COVID-19 disease severity. *Drug Dev Res* 2020;81(7):771-6. <https://doi.org/10.1002/ddr.21688>.
- Montopoli M, Zumerle S, Vettor R, Rugge M, Zorzi M, Catapano CV, 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):1040-5. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.479>.
- Keilich SR, Bartley JM, Haynes L. Diminished immune responses with aging predispose older adults to common and uncommon influenza complications. *Cell Immunol* 2019;345. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2019.103992>.
- Wang X, Huang L, Jiang S, Cheng K, Wang D, Luo Q, et al. Testosterone attenuates pulmonary epithelial inflammation in male rats of COPD model through preventing NRF1-Derived NF-κB Signaling. *J Mol Cell Biol* 2021;13(2):128-40. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjaa079>.
- Bianchi VE. The Anti-inflammatory effects of testosterone. *J Endocr Soc* 2019;3(1):91-107. <https://doi.org/10.1210/js.2018-00186>.
- Papadopoulos V, Li L, Samplaski M. Why Does COVID-19 kill more elderly men than women? Is there a role for testosterone? *Andrology* 2020;22(2):129-40. <https://doi.org/10.1080/13685538.2018.1482487>.
- Dhindsa S, Champion C, Deol E. Association of male hypogonadism with risk of hospitalization for COVID-19. *JAMA* 2022;5(9):e2229747. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.29747>.
- Rastrelli G, Di Stasi V, Inglese F, Beccaria M, Garuti M., Di Costanzo D, et al. Low testosterone levels predict clinical adverse outcomes in SARS-CoV-2 pneumonia patients. *Andrology* 2020;9(1):88-98. <https://doi.org/10.1111/andr.12821>.
- Moreno-Perez O, Merino E, Alfayate R, Torregrosa ME, Andres M, Leon-Ramirez JM, et al. Male pituitary-gonadal axis dysfunction in post-acute COVID-19 syndrome. Prevalence and associated factors: a mediterranean case series. *Clin Endocrinol* 2022;96(3):353-62. <https://doi.org/10.1111/cen.14537>.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

19. Salonia A, Pontillo M, Capogrosso P, Gregori S, Tassara M, Boeri L, et al. Severely low testosterone in males with COVID-19: A case-control study. *Andrology* 2021;9(4):1043-52. <https://doi.org/10.1111/andr.12993>.
20. Çayan S, Uğuz M, Saylam B, Akbay E. Effect of serum total testosterone and its relationship with other laboratory parameters on the prognosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in SARS-CoV-2 infected male patients: a cohort study. *Aging Male* 2020;23(5):1493-503. <https://doi.org/10.1080/13685538.2020.1807930>.
21. Ma L, Xie W, Li D, Shi L, Ye G, Mao Y, et al. Evaluation of sex-related hormones and semen characteristics in reproductive-aged male COVID-19 patients. *J Med Virol* 2021;93(1):456-62. <https://doi.org/10.1002/jmv.26259>.
22. Pozzilli P, Lenzi A. Commentary: testosterone, a key hormone in the context of COVID-19 pandemic. *Metabolism* 2020;108:154252. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154252>.
23. Temiz MZ, Dincer MM, Hacıbey I, Yazar RO, Celik C, Kucuk SH, et al. 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>.
24. Pascual-Goñi E, Fortea J, Martínez-Domeño A, Rabella N, Tecame M, Gómez-Oliva C, et al. COVID-19-associated ophthalmoparesis and hypothalamic involvement. *Neuroinflammation* 2020;7(5):e823. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000823>.
25. Xu H, Wang Z, Feng C, Yu W, Chen Y, Zeng X, Liu C. Effects of SARS-CoV-2 infection on male sex-related hormones in recovering patients. *Andrology* 2021;9(1):107-14. <https://doi.org/10.1111/andr.12942>.
26. Gökalp Özkorkmaz E, Özdemir Başaran S, Afşin M, Aşir F. Comparison of testosterone, FSH, LH and E2 hormone levels in infertility suspected males with COVID-19 infection. *Medicine (Baltimore)* 2023;102(43):e35256. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000035256>.
27. Kadihasanoglu M, Aktas S, Yardimci E, Aral H, Kadioglu A. SARS-CoV-2 pneumonia affects male reproductive hormone levels: a prospective, cohort study. *J Sex Med* 2021;18(2):256-64. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2020.11.007>.
28. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000;80(4):1523-631. <https://doi.org/10.1152/physrev.2000.80.4.1523>.
29. Song E, Bartley CM, Chow RD, Ngo TT, Jiang R, Zamecnik CR, et al. Divergent and self-reactive immune responses in the CNS of COVID-19 patients with neurological symptoms. *Cell Rep Med* 2021;2(5):100288. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100288>.
30. Jara LJ, López-Zamora B, Ordoñez-González I, Galaviz-Sánchez MF, Gutierrez-Melgarejo CI, Saavedra MÁ, et al. The immune-neuroendocrine system in COVID-19, advanced age and rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2021;20(11):102946. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102946>.
31. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Butnariu M, Batiha GE. The crucial role of prolactin-lactogenic hormone in Covid-19. *Mol Cell Biochem* 2022;477(5):1381-92. <https://doi.org/10.1007/s11010-022-04381-9>.
32. Flores-Espinosa P, Preciado-Martínez E, Mejía-Salvador A, Sedano-González G, Bermejo-Martínez L, Parra-Covarrubias A, et al. Selective immuno-modulatory effect of prolactin upon pro-inflammatory response in human fetal membranes. *J Reprod Immunol* 2017;123:58-64. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2017.09.004>.
33. Di Rosa M, Zambito AM, Marsullo AR, Li Volti G, Malaguarnera L. Prolactin induces chitotriosidase expression in human macrophages through PTK, PI3-K, and MAPK pathways. *J Cell Biochem* 2009;107(5):881-9. <https://doi.org/10.1002/jcb.22186>.
34. Somasundaram NP, Ranathunga I, Ratnasamy V, Wijewickrama PSA, Dissanayake HA, Yogendranathan N, et al. The impact of SARS-Cov-2 virus infection on the endocrine system. *J Endocr Soc* 2020;4(8):bvaa082. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa082>.
35. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev* 2020;7(6):998-1002. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa041>.
36. Del Vecchio Filipin M, Brazão V, Santello FH, da Costa CMB, Paula Alonso Toldo M, Rossetto de Moraes F, do Prado Júnior JC. Does Prolactin treatment trigger immunocrine alterations during experimental T. cruzi infection? *Cytokine* 2019;121:154736. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154736>.
37. Sen A. Repurposing prolactin as a promising immunomodulator for the treatment of COVID-19: are common antiemetics the wonder drug to fight coronavirus? *Med Hypotheses* 2020;144:110208. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110208>.
38. Viveiros A, Rasmuson J, Vu J, Mulvagh SL, Yip CYY, Norris CM, et al. Sex differences in COVID-19: candidate pathways, genetics of ACE2, and sex hormones. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2021;320:H296-H304. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00755.2020>.
39. Aksoyalp Z, Samur D. Sex-related susceptibility in coronavirus disease 2019 (COVID-19): Proposed mechanisms. *Eur J Pharmacol* 2021;912:17548. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.17548>.
40. Heil F, Hemmi H, Hochrein H, Ampenberger F, Kirschning C, Akira S, et al. Species-specific recognition of single-stranded RNA via toll-like receptor 7 and 8. *Science* 2004;303(5633):1526-9. <https://doi.org/10.1126/science.1093620>.
41. Berghöfer B, Frommer T, Haley J, Fink L, Bein G, Hackstein H. TLR7 ligands induce higher IFN-alpha production in females. *J Immunol* 2006;177(4):2088-96. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.4.2088>.
42. Mauvais-Jarvis F, Klein SL, Levin ER. Estradiol, Progesterone, Immunomodulation, and COVID-19 Outcomes. *Endocrinology* 2020;161:bqaa127. <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa127>.
43. Channappanavar R, Fett C, Mack M, Ten Eyck PP, Meyerholz DK, Perlman S. Sex-based differences in susceptibility to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Immunol* 2017;198:4046-53. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601896>.

Сведения об авторах:

Антонов А.Г. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и нефрологии ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России; Хабаровск, Россия; RINиЦ Author ID 576229, <https://orcid.org/0009-0006-3621-5339>

Гамылин К.И. – аспирант кафедры урологии и нефрологии ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России; Хабаровск, Россия; <https://orcid.org/0009-0009-7579-1867>

Величко Д.Н. – к.м.н., доцент, заведующий курсом урологии ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России; Благовещенск, Россия; RINиЦ Author ID 675178, <https://orcid.org/0009-0005-9580-2915>

Гордеев В.В. – к.м.н., доцент кафедры урологии и нефрологии ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России; Хабаровск, Россия; RINиЦ Author ID 649072, <https://orcid.org/0000-0001-8403-8089>

Вклад авторов:

Антонов А.Г. – концепция и дизайн исследования, 30%
Гамылин К.И. – статистическая обработка, написание текста, 30%
Величко Д.Н. – сбор и обработка материала, 20%
Гордеев В.В. – сбор и обработка материала, 20%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 19.01.24

Результаты рецензирования: 23.03.24

Исправления получены: 14.04.24

Принята к публикации: 12.05.24

Information about authors:

Antonov A.G. – Dr. Sci., Professor. Head of the Department of Urology and Nephrology of «Far Eastern State Medical University» of the Ministry of Health of Russia; Khabarovsk, Russia; RSCI Author ID 576229, <https://orcid.org/0009-0006-3621-5339>

Gamylin K.I. – postgraduate student of the Department of Urology and Nephrology «Far Eastern State Medical University» of the Ministry of Health of Russia; Khabarovsk, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-7579-1867>

Velichko D.N. – PhD, assistant professor, Head of the urology course of «Amur State Medical Academy» of the Ministry of Health of Russia; Blagoveshchensk, Russia; RSCI Author ID 675178, <https://orcid.org/0009-0005-9580-2915>

Gordeev V.V. – PhD, assistant professor, Head of the Department of Urology and Nephrology «Far Eastern State Medical University» of the Ministry of Health of Russia; Khabarovsk, Russia; RSCI Author ID 649072, <https://orcid.org/0000-0001-8403-8089>

Authors' contributions:

Antonov A.G. – developing the research design, 30%
Gamylin K.I. – obtaining and analyzing statistical data, article writing, 30%
Velichko D.N. – obtaining and analyzing statistical data, 20%
Gordeev V.V. – obtaining and analyzing statistical data, 20%

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The article was published without financial support.

Received: 19.01.24

Peer review: 23.03.24

Corrections received: 14.04.24

Accepted for publication: 12.05.24