



АНДРОГЕНЫ И ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

А. А. Грицкевич^{1,2}, Я. Д. Прохорова³, Т. П. Байтман^{1✉}, Е. Ю. Грицкевич³, А. А. Костин^{2,4}

1. НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского, г. Москва, Российская Федерация
 2. Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация
 3. РНИМУ им. Н. И. Пирогова, г. Москва, Российская Федерация
 4. НМИЦ радиологии, г. Обнинск, Российская Федерация
- ✉ bit.t@mail.ru

Резюме

Анализ результатов работы в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции показал, что пациенты со злокачественными новообразованиями (ЗНО) относятся к группе высокого риска заражения и тяжелого течения этого инфекционного заболевания. Частота развития осложнений COVID-19 у рассматриваемой группы больных в 3,5 раза выше, чем в общей популяции, что во многом обусловлено иммуносупрессивным действием как самих онкологических заболеваний, так и их лечения.

Было предпринято немало попыток выделить и валидизировать прочие факторы риска тяжелого течения COVID-19. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что пожилые пациенты с хроническими заболеваниями, включая сахарный диабет (СД), артериальную гипертензию (АГ), ожирение, подвержены более тяжелому течению COVID-19 с большей частотой летальных исходов. В ряде исследований отмечена большая частота встречаемости тяжелых форм инфекционного процесса и более высокий уровень COVID-19-ассоциированной летальности у мужчин. В настоящее время выявляются новые аспекты влияния гормональных изменений, в том числе ятрогенных, на течение коронавирусной инфекции. В частности, данные клинических исследований демонстрируют корреляцию между уровнем тестостерона в сыворотке крови и уровнем воспалительных цитокинов, особенностями проникновения вируса в клетки, течением заболевания в целом. Это особенно значимо для понимания особенностей новой коронавирусной инфекции у больных раком предстательной железы (РПЖ), в том числе для разработки лечебного алгоритма, показаний и противопоказаний к определенным методам лечения РПЖ в условиях пандемии, а также способов дополнительного терапевтического воздействия при сочетании РПЖ и COVID-19.

В обзоре приведены результаты исследований, посвященных потенциальным механизмам повышенной восприимчивости мужчин к SARS-CoV-2 и обсуждаются вопросы поиска новых терапевтических мишеней при COVID-19, рассмотрены особенности течения COVID-19 у больных РПЖ в зависимости от уровня андрогенов, в том числе при андрогендепривационной терапии (АДТ).

Ключевые слова:

COVID-19, рак предстательной железы, андрогены, тестостерон, андрогендепривационная терапия

Для корреспонденции:

Байтман Татьяна Павловна – аспирант ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация.
Адрес: 115093, Российская Федерация, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27
E-mail: bit.t@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3646-1664>
SPIN: 4684-3230, AuthorID: 1064032
Scopus Author ID: 57219438104

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Грицкевич А. А., Прохорова Я. Д., Байтман Т. П., Грицкевич Е. Ю., Костин А. А. Андрогены и тяжесть течения новой коронавирусной инфекции. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(2): 143–156. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-2-13>

Статья поступила в редакцию 30.03.2022; одобрена после рецензирования 25.04.2022; принята к публикации 07.06.2022.

© Грицкевич А. А., Прохорова Я. Д., Байтман Т. П., Грицкевич Е. Ю., Костин А. А., 2022

REVIEW

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-2-13>

ANDROGENS AND SEVERITY OF THE NEW CORONAVIRUS INFECTION

A. A. Gritskevich^{1,2}, Ya. D. Prokhorova³, T. P. Baitman^{1✉}, E. Yu. Gritskevich³, A. A. Kostin^{2,4}

1. A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

2. Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

3. N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

4. National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

✉ bit.t@mail.ru

Abstract

The analysis results of work in the conditions of a pandemic of a new coronavirus infection pandemic showed that patients with malignant neoplasms (ZNO) belong to a group of high risk of infection and severe course of this infectious disease. The incidence of COVID-19 complications in this group of patients is 3.5 times higher than in the general population, which is largely due to the immunosuppressive effect of both oncological diseases themselves and their treatment.

Many attempts have been held to identify and validate other risk factors for severe COVID-19. Epidemiological data indicate that elderly patients with chronic diseases, including diabetes mellitus (DM), arterial hypertension (AH), obesity, are susceptible to a more severe course of COVID-19 with a higher frequency of deaths. A number of studies have noted a higher incidence of severe forms of the infectious process and a higher level of COVID-19-associated mortality in men. Currently new aspects of the influence of hormonal changes, including iatrogenic ones, on the course of coronavirus infection are being identified. In particular, the data of clinical studies demonstrate a correlation between the level of testosterone in the blood serum and the level of inflammatory cytokines, the features of viral entry into cells, the course of the disease as a whole. This is especially important for understanding the features of the new coronavirus infection in patients with prostate cancer (PC), including for the development of a therapeutic algorithm, indications and contraindications to certain methods of treating PC in a pandemic, as well as ways of additional therapeutic effects when combined with PC and COVID-19.

The review presents the results of studies on the potential mechanisms of increased susceptibility of men to SARS-CoV-2 and discusses the search for new therapeutic targets in COVID-19, discusses the features of the course of COVID-19 in patients with PC depending on the level of androgens, including androgen deprivation therapy (ADT).

Keywords:

COVID-19, prostate cancer, androgens, testosterone, androgen deprivation therapy

For correspondence:

Tatiana P. Baitman – PhD student A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation.

Address: 27 Bolshaya Serpukhovskaya str., Moscow 115093, Russian Federation

E-mail: bit.t@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3646-1664>

SPIN: 4684-3230, AuthorID: 1064032

Scopus Author ID: 57219438104

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Gritskevich A. A., Prokhorova Ya. D., Baitman T. P., Gritskevich E. Yu., Kostin A. A. Androgens and severity of the new coronavirus infection course. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(2): 143-156. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-2-13>

The article was submitted 30.03.2022; approved after reviewing 25.04.2022; accepted for publication 07.06.2022.

ВВЕДЕНИЕ

С момента своего появления в Китае в конце 2019 г. коронавирусная инфекция (COVID-19) быстро превратилась в глобальную проблему и 11.03.2020 г. была официально объявлена Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) пандемией. COVID-19 приобрела масштабы чрезвычайной ситуации в области здравоохранения, имеющую катастрофические последствия во всем мире [1]. Наиболее характерным клиническим проявлением этого инфекционного заболевания является двусторонняя пневмония (вирусное диффузное альвеолярное повреждение с микроангиопатией), а у части пациентов может развиваться острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Внелегочные проявления могут включать поражение центральной нервной системы, миокарда, почек, печени, желудочно-кишечного тракта, эндокринной, иммунной системы [2]. С момента объявления ВОЗ пандемии COVID-19 по апрель 2022 г. было зарегистрировано 510 млн. случаев заболевания, 6,22 млн. человек умерли [3].

Пациенты, страдающие онкологическими заболеваниями, характеризуются большей восприимчивостью к инфекционным болезням в сравнении с показателями в общей популяции, а также повышенным риском осложнений инфекции COVID-19 (в 3,5 раза: 39 % против 8 %, $p < 0,001$), необходимостью проведения интенсивной терапии и искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [4; 5]. При этом различные злокачественные новообразования (ЗНО) по-разному воздействуют на иммунную систему: опухоли системы крови часто напрямую нарушают иммунные функции, напротив, в случае солидных опухолей иммуносупрессия обычно обусловлена лечением [6].

Обычно входными воротами коронавируса служат слизистые оболочки. Для проникновения в клетки альвеолярного эпителия легких он использует рецепторы ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2), с которыми связывается через свой S-белок. Для взаимодействия S-белка с рецептором необходим его прайминг – активация, которую обеспечивает трансмембранный клеточный белок, сериновая протеаза TMPRSS2 [6; 7]. Рецепторы АПФ2 локализуются в плазматических мембранах эндотелиоцитов артерий и вен, эпителиоцитах респираторного тракта, тонкой кишки, клетках иммунной системы. Наибольшее сродство коронавируса к легочной ткани обусловлено тем, что сериновая протеаза TMPRSS2 наиболее активно экспрессируется именно в клетках респираторного тракта [8; 9]. Однако этот процесс имеет место также в клетках Лейдига семенников, выполняя регуляторную роль в стероидогенезе.

Высокий уровень тестостерона, в том числе при нарушениях его метаболизма в организме, заболеваниях

гипофиза, экзогенном поступлении с лекарственными препаратами, может активировать TMPRSS2, облегчая проникновение коронавируса в эпителиальные клетки легких человека через АПФ2. Эта гипотеза подтверждена рядом исследований, продемонстрировавших уменьшение смертности у больных РПЖ, получающих АДТ (агонист либо антагонист гонадотропин-рилизинг-гормона) [10; 11]. Однако, наряду с этим, в других исследованиях отмечается, что низкий уровень тестостерона может быть связан с худшим прогнозом у пациентов с COVID-19, а также описываются иммуномодулирующие свойства андрогенов, способствующие снижению риска развития цитокинового шторма [12].

Цель исследования: обобщить актуальные данные о механизмах влияния андрогенов на прогноз и течение новой коронавирусной инфекции.

Был произведен поиск литературных источников в PubMed, MedScape, Google Scholar и Elibrary. Использовался тезаурус предметных медицинских рубрик MeSH для определения релевантных статей, опубликованных до 2021 г. По ключевым словам «тестостерон» или «андрогены», «андрогендепривационная терапия», «рак предстательной железы», «заместительная терапия тестостероном» в сочетании с «воспалительный процесс», «иммуновоспалительные реакции», «COVID-19» было получено 62 статьи на английском и русском языках, а также 1 препринт. В обзор были включены клинические и экспериментальные исследования, мнения, обзорные статьи, в которых изучали связь COVID-19 и андрогенов, в частности, тестостерона, обсуждалось потенциальное влияние дефицита и избытка тестостерона на патогенез, течение и прогноз заболевания.

Зависимость тяжести течения COVID-19 от пола и возраста

Все больше данных подтверждают мнение о том, что пожилой возраст и мужской пол являются факторами, связанными со значительно повышенным риском тяжелого течения и смерти от новой коронавирусной инфекции [13–15]. Из 1591 пациента, госпитализированного в отделение интенсивной терапии (ОИТ) в регионе Ломбардия, Италия, 82 % составили мужчины [16]. В канадском исследовании было проанализировано более 200000 жителей с подтвержденным COVID-19. Хотя только 36 % испытуемых были мужчинами, по сравнению с женщинами у них были более высокие показатели лабораторно подтвержденной инфекции (13,5 % против 9,8 %), госпитализации (15,6 % против 10,4 %; $p < 0,01$), смерти (8,7 % против 7,6 %; $p < 0,01$) [17]. В британском исследовании были проанализированы данные более 2,5 миллионов пользователей приложения COVID Symptom Tracker [18]. Это исследование также

подтвердило, что пожилой возраст и сопутствующие заболевания приводят к более высокому риску госпитализации, а мужчины с подтвержденным COVID-19 с большей частотой, чем женщины, нуждаются в респираторной поддержке (отношение шансов: 2,14 (95 % доверительный интервал (ДИ): 1,72–2,66)). Показатели смертности от COVID-19 у мужчин выше, чем у женщин в 37 из 38 стран [19]. Столь очевидные гендерные различия не могли не привлечь внимание исследователей, вызвав интерес к поиску их возможных причин. Было высказано несколько гипотез, касающихся как роли половых хромосом, так и гормональных различий мужчин и женщин.

Ключевым мужским половым гормоном является тестостерон, секретируемый преимущественно (95 %) яичками под влиянием лютеинизирующего гормона 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 у мужчин [20]. Низкий уровень тестостерона может быть обусловлен АДТ при местнораспространенном и метастатическом РПЖ, дисфункцией яичек (первичный гипогонадизм), дисфункцией гипоталамо-гипофизарной системы (вторичный гипогонадизм), или сочетанием этих причин, что более характерно в пожилом возрасте. Уровень тестостерона крови у мужчин прогрессивно снижается с возрастом: по некоторым оценкам, примерно на 2 % в год после 40 лет, что может приводить к возрастному андрогенному дефициту, частота которого значимо выше у лиц с СД и ожирением, доказанными предикторами тяжести течения COVID-19 [21]. При этом возрастной андрогенный дефицит рассматривается как независимый фактор риска различных кардиометаболических нарушений, в том числе дислипидемии, АГ, эндотелиальной дисфункции, коагулопатии [22]. Гипогонадизм при инфекции, вызванной SARS-CoV-2, также может быть обусловлен повреждением ткани яичек и снижением секреции тестостерона клетками Лейдига [23]. В настоящее время подтверждена связь тяжести инфекции COVID-19 с полом и возрастом, однако продолжают обсуждаться механизмы, которыми эта связь может быть опосредована.

Потенциальные механизмы влияния тестостерона на патогенетические звенья COVID-19

Данные о негативной роли тестостерона преимущественно связаны с версией влияния сериновой протеазы TMPRSS2 на проникновение SARS-CoV-2 в клетку. Тестостерон способствует экспрессии гена данной протеазы. Интересен факт, что ген TMPRSS2 принимает участие в развитии РПЖ, андроген-зависимой опу-

холи. Экспрессия гена TMPRSS2 наблюдается в различных тканях, в том числе в легочной ткани и ткани яичников [24]. Показано, что курение табака увеличивает экспрессию гена TMPRSS2. Также была отмечена коэкспрессия с АПФ2, сходная у мужчин и женщин, и с CD147, более характерная для мужчин.

CD147, или басигин, мембранный белок металлопротеиназа, входит в суперсемейство иммуноглобулинов, члены которого играют важную роль в иммунологических процессах, дифференцировке и развитии [25]. Важность последнего подчеркивается его ролью в распознавании SARS-CoV-2 [26]. Терапия тестостероном увеличивает экспрессию CD147. Экспрессию гена TMPRSS2 активирует также интерлейкин 13 (ИЛ-13), который рассматривается как прогностический фактор перевода пациентов на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) [27]. Таким образом, предполагают, что препараты, подавляющие экспрессию гена TMPRSS2, имеют потенциально протективный эффект. К таким лекарственным средствам относятся агонисты и антагонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона, бромгексин, дексаметазон, хлорохин. Обсуждается также роль андрогеновых рецепторов (АР). Так, высказано предположение, что более высокий уровень смертности от COVID-19 среди афроамериканцев, для которых также характерна более высокая заболеваемость РПЖ и риск смерти от него, чем у европеоидов и азиатов, связан с более высокой чувствительностью АР [28]. Чувствительность АР определяется полиглутаминовым участком (ПГУ) АР, кодируемым тринуклеотидными (CAG) повторами: более длинный ПГУ снижает чувствительность к тестостерону, в то время как уровень тестостерона в крови может повышаться вследствие подавления отрицательной обратной связи [29]. Короткий ПГУ ассоциирован с активацией противовоспалительной оси при COVID-19 независимо от уровня тестостерона в крови [30]. То есть влияние тестостерона, как вырабатываемого эндогенно, так и экзогенно вводимого, определяется не столько количеством его в крови, сколько реализацией его биологических эффектов.

Одной из важнейших зон интереса, активно изучаемых в связи с инфекцией COVID-19, является ожирение, которое, как известно, ассоциировано с гипогонадизмом у мужчин [31]. Взаимосвязь ожирения и низкого уровня тестостерона обусловлена различными факторами: ароматизацией тестостерона в эстрадиол в жировой ткани, нарушениями механизмов отрицательной обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, нарушениями синтеза тестостерона в яичках вследствие влияния механических и термических факторов [32]. Хотя ожирение является независимым фактором риска тяжести течения COVID-19, выявлены некоторые патогенетические

факторы, пересекающиеся с эффектами тестостерона: увеличение экспрессии TMPRSS2 и дипептидилпептидазы 4 типа (ДПП-4). Высокая экспрессия ДПП-4 в альвеолярных клетках, наряду с экспрессией АПФ-2, ассоциирована с негативными исходами COVID-19 [33].

Половые гормоны оказывают значительное влияние как на иммунную регуляцию, так и на иммунный ответ. Эстрогены обладают иммуносупрессивным эффектом, они индуцируют апоптоз и подавляют пролиферацию Т-клеток. Более того, известно, что гены, сцепленные с Х-хромосомой, регулируют иммунный ответ у женщин [34]. Андрогены обычно подавляют воспалительные реакции за счет снижения высвобождения провоспалительных факторов и цитокинов, таких как ИЛ-1 β , ИЛ-2, фактор некроза опухоли α (ФНО- α), синтаза оксида азота и оксид азота, а также снижают активность мононуклеарных клеток периферической крови [35]. Они также могут способствовать синтезу цитокинов, таких как ИЛ-10 и трансформирующий фактор роста- β , посредством передачи сигналов AP [35–36]. Кроме того, андрогены участвуют в инволюции тимуса после полового созревания, инволюция тимуса, в свою очередь, снижает функцию периферических Т-клеток. Эти иммуносупрессивные эффекты андрогенов, с одной стороны, могут способствовать инфицированию SARS-CoV-2, но, с другой стороны, также могут подавлять цитокиновый шторм, характерный для наиболее тяжелых случаев COVID-19. Так, например, выявлено, что тестостерон оказывает кумулятивное действие на противовоспалительный цитокин адипонектин, который, благодаря своим противовоспалительным свойствам, может снижать гиперцитокинемию при COVID-19 [37]. Также показано, что тестостерон подавляет синтез и секрецию одного из ключевых цитокинов в патогенезе осложнений, ИЛ-6, и подавляет экспрессию рецепторов ИЛ-6 [38]. У пациентов с гипогонадизмом возрастает уровень ИЛ-6, что повышает риск более тяжелого течения заболевания [39]. Интересны также данные об участии тестостерона в подавлении NLRP3, основного компонента инфламмасомы, многобелкового олигомерного комплекса, отвечающего за активацию воспалительного ответа. В патогенезе инфекции COVID-19 активация Nod-подобного рецептора криопирин 3 инфламмасомы способствует созреванию и секреции провоспалительных цитокинов NF- κ B, ИЛ-1 β . Активация инфламмасомы NLRP3 связана с тяжестью течения COVID-19 и наличием осложнений, в том числе развитием ОРДС [40]. Как бы то ни было, существуют данные о том, что как дефицит тестостерона, так и его супрафизиологический уровень приводят к активации окислительного стресса, стимуляции инфламмасомы NLRP3 и эндотелиальной дисфункции [41].

Активация окислительного стресса – один из потенциально значимых механизмов в подавлении синтеза

тестостерона во время COVID-19, поскольку даже при наличии повреждения яичек, сам вирус SARS-CoV-2 не обнаруживается в тестикулярной ткани [42]. При этом гистопатологические изменения яичек схожи с повреждением легких и включают гипоксические изменения и микротромбоз [43]. Избыточное производство активных форм кислорода под влиянием инфекции, видимо, может нарушать сперматогенез, с риском развития репродуктивных нарушений, а также подавлять синтез тестостерона различными патогенетическими способами, в числе которых является активация сигнального пути митоген-активируемых протеинкиназ (MAPK), контролирующей транскрипцию генов, метаболизм, пролиферацию и подвижность клеток, апоптоз и другие процессы, в частности MAPK p38 [44]. При COVID-19 происходит активация сигнального пути MAPK p38 за счет подавления АПФ-2 и увеличения ангиотензина-II (АТ-II), а также повышение экспрессии циклоогеназы-2 (ЦОГ-2) [45], что очень сходно с путями провоспалительной активации в клетках Лейдига при ожирении, обусловленными накоплением окисленных липопротеидов низкой плотности, митохондриальной дисфункцией и снижением синтеза тестостерона в результате этих патологических процессов [46].

Таким образом, современные теоретические данные о влиянии тестостерона на течение воспалительного процесса неоднозначны, что делает особенно значимым изучение этого вопроса в аспекте реальной клинической практики. Во многих исследованиях оценивался уровень тестостерона крови у больных COVID-19, поступающих в отделения стационаров или наблюдающихся амбулаторно, и изучалась корреляция уровня тестостерона с особенностями течения инфекции, различными осложнениями и лабораторными показателями.

Исследователи из США оценивали концентрации тестостерона, эстрадиола и инсулиноподобного фактора роста 1 типа (ИФР-1) в момент госпитализации и на 3, 7, 14 и 28 дни лечения в условиях стационара. Они показали, что среди 66 мужчин в группе с тяжелой формой COVID-19 средний уровень тестостерона в день госпитализации и на 3 день был примерно на 65–85 % ниже, чем у 24 мужчин с более легкой формой заболевания. В целом у подавляющего большинства – 89 % – мужчин, инфицированных COVID-19, в том числе с легкой формой заболевания, уровень тестостерона исходно был ниже нормы. У мужчин с тяжелой формой COVID-19, участвовавших в этом исследовании, на момент госпитализации уровень тестостерона в крови в среднем составлял всего 53 нг/дл (1,8 нмоль/л). К 3 дню госпитализации средний уровень тестостерона у пациентов этой группы снизился до 19 нг/дл (0,66 нмоль/л). Важно отметить, что средние показатели тестостерона среди муж-

чин, поступивших в отделение интенсивной терапии, составлял 49 нг/дл (1,7 нмоль/л) по сравнению с 142 нг/дл (4,9 нмоль/л) среди мужчин, не госпитализированных в отделение интенсивной терапии. Таким образом, выявлено, что низкий уровень тестостерона ассоциирован с высоким риском тяжелого течения COVID-19 и смерти, а концентрация тестостерона обратно пропорциональна уровню ИЛ-6, С-реактивного белка и других провоспалительных факторов. Значения эстрадиола и ИФР-1 не были связаны с тяжестью COVID-19 у мужчин. Показатели тестостерона, эстрадиола и ИФР-1 были одинаковыми у женщин с тяжелой формой COVID-19 и без нее [47].

Особый интерес представляет немецкое ретроспективное когортное исследование, включавшее 39 мужчин и 11 женщин, госпитализированных в ОИТ с верифицированной коронавирусной инфекцией. Контрольные группы были представлены 42 пациентами ОИТ, у которых SARS-CoV-2 не был подтвержден, 39 пациентами кардиологического отделения и 50 здоровыми добровольцами. Проводился сравнительный анализ уровней тестостерона, эстрадиола и 27 различных медиаторов воспаления. У пациентов с COVID-19 не было выявлено значимых отклонений от референтных показателей тестостерона и эстрадиола. У некоторых пациенток рассматриваемой группы уровень тестостерона был повышен, однако эти результаты статистически не достоверны. Важно заметить, что практически все участницы исследования были в постменопаузальном периоде. Как бы то ни было, малый объем выборки пациентов с COVID-19 в этой работе не позволяет делать окончательные выводы [48]. Впрочем, негативное влияние синдрома поликистозных яичников, сопровождающегося повышением уровня андрогенов, на течение COVID-19 у женщин уже доказано [49]. Выявлено значительное повышение уровня эстрадиола, а также снижение уровня тестостерона у мужчин с тяжелым течением инфекции COVID-19 по сравнению с контролем. Кроме того, пациенты мужского пола с COVID-19 с повышенным уровнем эстрадиола чаще нуждались в экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). Сравнительный анализ уровня цитокинов с последующим регрессионным анализом позволил подтвердить положительную корреляцию интерферона- γ (ИФН- γ) с уровнем эстрадиола, но не тестостерона. По мнению авторов, эта взаимосвязь объяснима тем, что эстрадиол стимулирует синтез ИФН- γ [48]. В свою очередь, ИФН- γ является ключевым активатором макрофагов, играющих колоссальную роль в тяжелом течении COVID-19.

В итальянском исследовании низкий исходный уровень тестостерона в плазме крови на момент госпитализации у мужчин коррелировал с маркерами

воспаления, гиперкоагуляции и сепсиса: ферритином, прокальцитонином, СРБ, D-димером, а также тяжестью COVID-19 [50].

Турецкое проспективное исследование, включавшее 221 мужчину, также продемонстрировало связь тяжести течения и смертности с низким уровнем тестостерона. В еще одном, более позднем, турецком исследовании, в котором приняли участие 358 мужчин с COVID-19 и 92 COVID-отрицательных мужчины, показано, что уровни тестостерона снижены у пациентов с COVID-19 и связаны с худшими клиническими исходами (интенсивная терапия, смерть пациентов) [51]. Эти данные подтверждают мнение о том, что снижение уровня тестостерона при ранее существовавшем или вызванном вирусом гипогонадизме может быть связано с неблагоприятным прогнозом при COVID-19 [52; 53].

Таким образом, связанные с полом различия в иммунном ответе могут влиять на распространенность, тяжесть и исход вирусной инфекции.

Влияние заместительной терапии тестостероном, андрогендепривационной терапии на течение и исход COVID-19

Учитывая то, что с самого начала развития пандемии COVID-19 было выявлено, что у мужчин отмечаются более тяжелые формы проявления инфекции и выше смертность от COVID-19, чем у женщин, и предположение о связи этого факта с уровнем мужских половых гормонов, был проведен ряд исследований, направленных на определение влияния заместительной терапии тестостероном и АДТ на течение инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

Так, например, в период с марта по май 2020 года проведено ретроспективное исследование, целью которого было определить связь тестостерон-заместительной терапии (ТЗТ) с клиническими исходами COVID-19 [54]. Исследователи сравнивали данные о сопутствующих заболеваниях, госпитализации в инфекционное отделение и госпитализации в отделение интенсивной терапии, использовании аппарата искусственной вентиляции легких, тромбоэмболических событиях и смерти в группах мужчин с диагнозом COVID-19, принимающих ТЗТ ($n = 32$) и не принимающих ТЗТ ($n = 63$). Ограничениями данного исследования являлись небольшой размер выборки, что ограничивало статистическую мощность исследования, ретроспективный характер этого исследования, а также отсутствие данных об уровне тестостерона у мужчин контрольной когорты. Исходной гипотезой в этом исследовании были худшие клинические исходы у пациентов, получающих ТЗТ, однако в ходе работы были получены противоположные результаты. Выявлено, что ТЗТ препятствует высвобождению провоспалительных цитокинов при лечении гипогонадизма [55]. ТЗТ у паци-

ентов с COVID-19 может прервать активацию макрофагов и гиперактивацию иммунного ответа, снижая экспрессию толл-подобного рецептора 4 типа (TLR4), участвующего во врожденном клеточном иммунитете, и чувствительность TLR4 макрофагов к его лиганду [56].

Команда специалистов из разных стран Европы предложила объединить усилия в создании регистра мужчин с COVID-19, чтобы провести гормональные, молекулярно-генетические исследования, что, по мнению авторов, может иметь существенное значение не только в понимании роли гендерных различий, но и в жизни миллионов мужчин [57; 58].

В отношении влияния андрогенов на течение COVID-19 интерес также могут представлять данные о пациентах, получающих АДТ. Например, проведенный эпидемиологический анализ COVID-19 в итальянском регионе Венето поддерживает гипотезу о том, что АДТ может оказывать протективное воздействие на пациентов мужского пола в отношении инфекции. Проведено ретроспективное исследование, в котором было обследовано 9280 пациентов с SARS-CoV-2. Средний возраст составлял 73 года для всех пациентов, 67 лет для госпитализированных в отделение интенсивной терапии (ОИТ) и 81 год для умерших. Несмотря на то, что женщины составляли большую часть инфицированных SARS-CoV-2 (44 % мужчин; 56 % женщин), у пациентов мужского пола отмечено более тяжелое течение заболевания. Мужчины чаще нуждались в стационарном лечении (60 % мужчин; 40 % женщин), составляли подавляющее большинство пациентов, госпитализированных в ОИТ (78 % мужчин; 22 % женщин), большая часть умерших также представлена пациентами мужского пола (62 % мужчин; 38 % женщин). В ходе исследования, проведенного в Венето, выявлено, что 0,3 % всех онкологических больных оказались SARS-CoV-2-позитивными (ОШ 1,79 (95 % ДИ 1,62–1,98), $p < 0,0001$). При исследовании когорты больных РПЖ определено, что пациенты, получавшие АДТ, имели значительно меньший риск заражения SARS-CoV-2 по сравнению с теми, кто не проходил АДТ (ОШ 4,05; 95 % ДИ 1,55–10,59). Еще более значимая разница выявлена при сравнении больных РПЖ, получавших АДТ, с пациентами со злокачественными новообразованиями (ЗНО) иных локализаций (ОШ 4,86; 95 % ДИ 1,88–12,56). На основании этих данных авторы сделали вывод, что у онкологических больных повышен риск заражения SARS-CoV-2, однако больные РПЖ, получающие АДТ, вероятно, частично защищены от инфекций SARS-CoV-2 [10].

Крупное исследование пациентов с COVID-19 и онкологическими заболеваниями, одобренное наблюдательным советом Mount Sinai College, продемонстрировало более низкий уровень инфицирования и госпитализаций по поводу COVID-19 ($p < 0,02$)

в группе больных РПЖ, получающих АДТ, по сравнению с контрольной группой. В данный анализ было включено 58 пациентов с РПЖ в анамнезе, 22 (38 %) из которых проходили АДТ, и с идентифицированным с помощью ПЦР-теста SARS-CoV-2.

Как бы то ни было, результаты ряда исследований противоречат вышеописанному. Так, финское исследование, которое включало больных РПЖ, проживающих в Хельсинки, не показало влияния АДТ на частоту диагностирования SARS-CoV-2 и тяжесть течения заболевания (уровень смертности, потребность в интенсивной терапии), не выявлено значимой разницы во влиянии сопутствующих заболеваний на тяжесть COVID-19 у пациентов, получавших и не получавших АДТ [59]. Аналогичное исследование проведено специалистами Калифорнийского университета среди прошедших тестирование на SARS-CoV-2 в период с 1 февраля по 20 декабря 2020 года. Из 799 мужчин, получавших АДТ, 18 (2,3 %) дали положительный результат при тестировании на SARS-CoV-2. Из 4412 мужчин, не получавших АДТ, 79 (1,8 %), были инфицированы COVID-19 (ОШ 1,30; 95 % ДИ 0,78–2,19, $p = 0,31$). Не было обнаружено статистически значимой связи между АДТ и инфекцией SARS-CoV-2 в подгруппах по расовой принадлежности. Более того, в многоцентровом исследовании OnCovid, включающем 890 пациентов с онкологическими заболеваниями, было продемонстрировано, что пациенты с ЗНО органов мочеполовой системы имели более низкую медиану выживаемости (22,0 мес. (95 % ДИ, 5,3–36,6)) по сравнению с пациентами с онкологическими заболеваниями других локализаций. Проведение противоопухолевой терапии, в том числе АДТ, в рамках этого исследования не повлияло на тяжесть или смертность от COVID-19, что ставит под сомнение предполагаемую защитную роль АДТ [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гендерные различия, характеризующиеся большей восприимчивостью мужчин к инфекции, вызванной SARS-CoV-2, а также большей смертностью мужчин во время пандемии COVID-19, заставило более углубленно изучать возможные причины этого явления, дав дополнительный толчок к анализу различий в продолжительности жизни женщин и мужчин и вне этого тяжелого заболевания. В настоящее время имеются противоречивые данные о корреляции наличия РПЖ в процессе гормональной терапии, либо без лечения с тяжестью течения и летальностью от COVID-19 у мужчин. Проанализированные в этом обзоре доступные литературные данные свидетельствуют о значимой роли уровня тестостерона в течении COVID-19: тестостерон может способствовать проникновению вируса

в организм, влияя на экспрессию TMPRSS2, ДПП-4 и CD147, однако факторы повреждения, индуцированные SARS-CoV-2 в рамках цитокинового шторма, могут влиять на метаболизм и действие тестостерона.

Поскольку сейчас активно ведется разработка противовирусных препаратов и вакцин против SARS-CoV-2, андрогенная регуляция TMPRSS2, АПФ-2 и дру-

гих факторов может стать средством подавления проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетки и, таким образом, представлять собой новую стратегию лечения COVID-19. Необходимы дальнейшие исследования для оценки взаимосвязи между гипогонадизмом и COVID-19, а также предполагаемого влияния АДТ на тяжесть течения COVID-19.

Список источников

1. Малинникова Е. Ю. Новая коронавирусная инфекция. Современный взгляд на пандемию XXI века. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020;9(2):18–32. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-2-18-32>
2. Seymen CM. The other side of COVID-19 pandemic: Effects on male fertility. J Med Virol. 2021 Mar;93(3):1396–1402. <https://doi.org/10.1002/jmv.26667>
3. World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. WHO; 2021. Доступно по: <https://covid19.who.int/>, Дата обращения: 25.04.2022.
4. Беляев А. М., Носов А. К., Игнатова О. К., Байрамов Х. Н., Рябинин Р. И., Щекутеев Н. А., и др. Метаморфозы онкоурологии после первой волны пандемии COVID-19. Экспериментальная и клиническая урология. 2020;(3):16–24. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-3-16-24>
5. Foresta C, Rocca MS, Di Nisio A. Gender susceptibility to COVID-19: a review of the putative role of sex hormones and X chromosome. J Endocrinol Invest. 2021 May;44(5):951–956. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01383-6>
6. Каприн А. Д., Гамеева Е. В., Поляков А. А., Корнивецкая А. Л., Рубцова Н. А., Феденко А. А. Влияние пандемии COVID-19 на онкологическую практику. Сибирский онкологический журнал. 2020;19(3):5–22. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-3-5-22>
7. Zhou P P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020 Mar;579(7798):270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
8. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell. 2020 Apr 16;181(2):271–280. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
9. Lukassen S, Chua RL, Trefzer T, Kahn NC, Schneider MA, Muley T, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. EMBO J. 2020 May 18;39(10):e105114. <https://doi.org/10.15252/embj.20105114>
10. Rahman N, Basharat Z, Yousuf M, Castaldo G, Rastrelli L, Khan H. Virtual Screening of Natural Products against Type II Transmembrane Serine Protease (TMPRSS2), the Priming Agent of Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Molecules. 2020 May 12;25(10):2271. <https://doi.org/10.3390/molecules25102271>
11. 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 Aug;31(8):1040–1045. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.479>
12. Pinato DJ, Zambelli A, Aguilar-Company J, Bower M, Sng C, Salazar R, et al. Clinical portrait of the SARS-CoV-2 epidemic in European cancer patients. Cancer Discov. 2020 Jul 31;10(10):1465–1474. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0773>
13. Cattrini C, Bersanelli M, Latocca MM, Conte B, Vallome G, Boccardo F. Sex Hormones and Hormone Therapy during COVID-19 Pandemic: Implications for Patients with Cancer. Cancers (Basel). 2020 Aug 18;12(8):2325. <https://doi.org/10.3390/cancers12082325>
14. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. JAMA. 2020 May 26;323(20):2052–2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
15. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. JAMA. 2020 May 12;323(18):1775–1776. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>
16. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020 Apr 30;382(18):1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
17. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. JAMA. 2020 Apr 28;323(16):1574–1581. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
18. Stall NM, Wu W, Lapointe-Shaw L, Fisman DN, Giannakeas V, Hillmer MP, et al. Sex- and Age-Specific Differences in COVID-19 Testing, Cases, and Outcomes: A Population-Wide Study in Ontario, Canada. J Am Geriatr Soc. 2020 Oct;68(10):2188–2191. <https://doi.org/10.1111/jgs.16761>
19. Lochlainn MN, Lee KA, Sudre CH, Varsavsky T, Cardoso MJ, Menni C, et al. Key predictors of attending hospital with COVID19: An

- association study from the COVID Symptom Tracker App in 2,618,948 individuals. medRxiv. 2020 Jan 1;2020.04.25.20079251. <https://doi.org/10.1101/2020.04.25.20079251>
20. 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 Jul;20(7):442–447. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0348-8>
21. Handelsman DJ, Hirschberg AL, Bermon S. Circulating Testosterone as the Hormonal Basis of Sex Differences in Athletic Performance. *Endocr Rev*. 2018 Oct 1;39(5):803–829. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00020>
22. Grossmann M, Ng Tang Fui M, Cheung AS. Late-onset hypogonadism: metabolic impact. *Andrology*. 2020 Nov;8(6):1519–1529. <https://doi.org/10.1111/andr.12705>
23. Assyov Y, Gateva A, Karamfilova V, Gatev T, Nedeva I, Velikova T, et al. Impact of testosterone treatment on circulating irisin in men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome. *Aging Male*. 2020 Dec;23(5):1381–1387. <https://doi.org/10.1080/13685538.2020.1770721>
24. Schroeder M, Schaumburg B, Müller Z, Parplys A, Jarczak D, Nierhaus A, et al. Sex hormone and metabolic dysregulations are associated with critical illness in male Covid-19 patients. medRxiv. 2020 Jan 1;2020.05.07.20073817. <https://doi.org/10.1101/2020.05.07.20073817>
25. Shen LW, Qian MQ, Yu K, Narva S, Yu F, Wu YL, et al. Inhibition of Influenza A virus propagation by benzoselenoxanthenes stabilizing TMPRSS2 Gene G-quadruplex and hence down-regulating TMPRSS2 expression. *Sci Rep*. 2020 May 6;10(1):7635. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64368-8>
26. Piva F, Sabanovic B, Cecati M, Giulietti M. Expression and co-expression analyses of TMPRSS2, a key element in COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 Feb;40(2):451–455. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04089-y>
27. Radzikowska U, Ding M, Tan G, Zhakparov D, Peng Y, Wawrzyniak P, et al. Distribution of ACE2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. *Allergy*. 2020 Nov;75(11):2829–2845. <https://doi.org/10.1111/all.14429>
28. Kimura H, Francisco D, Conway M, Martinez FD, Vercelli D, Polverino F, et al. Type 2 inflammation modulates ACE2 and TMPRSS2 in airway epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jul;146(1):80–88.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.004>
29. Tang L, Zhu Q, Wang Z, Shanahan CM, Bensen JT, Fonham ETH, et al. Differential Associations of SLCO Transporters with Prostate Cancer Aggressiveness between African Americans and European Americans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2021 May;30(5):990–999. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-1389>
30. Mohamad NV, Wong SK, Wan Hasan WN, Jolly JJ, Nur-Farhana MF, Ima-Nirwana S, et al. The relationship between circulating testosterone and inflammatory cytokines in men. *Aging Male*. 2019 Jun;22(2):129–140. <https://doi.org/10.1080/13685538.2018.1482487>
31. Baldassarri M, Picchiotti N, Fava F, Fallerini C, Benetti E, Daga S, et al. Shorter androgen receptor polyQ alleles protect against life-threatening COVID-19 disease in European males. *EBioMedicine*. 2021 Mar;65:103246. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103246>
32. Демидова Т. Ю., Волкова Е. И., Грицкевич Е. Ю. Особенности течения и последствия COVID-19 у пациентов с избыточным весом и ожирением. Уроки текущей пандемии. Ожирение и метаболизм. 2020;17(4):375–384. <https://doi.org/10.14341/omet12663>
33. Lapauw B, Kaufman JM. Management of Endocrine Disease: Rationale and current evidence for testosterone therapy in the management of obesity and its complications. *Eur J Endocrinol*. 2020 Dec;183(6):R167–R183. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0394>
34. Solerte SB, Di Sabatino A, Galli M, Fiorina P. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibition in COVID-19. *Acta Diabetol*. 2020 Jul;57(7):779–783. <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01539-z>
35. Tanezha V. Sex Hormones Determine Immune Response. *Front Immunol*. 2018;9:1931. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01931>
36. Reyes-García J, Montaña LM, Carbajal-García A, Wang YX. Sex Hormones and Lung Inflammation. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1304:259–321. https://doi.org/10.1007/978-3-030-68748-9_15
37. Chanana N, Palmo T, Sharma K, Kumar R, Graham BB, Pasha Q. Sex-derived attributes contributing to SARS-CoV-2 mortality. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020 Sep 1;319(3):E562–E567. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00295.2020>
38. Messina G, Polito R, Monda V, Cipolloni L, Di Nunno N, Di Mizio G, et al. Functional Role of Dietary Intervention to Improve the Outcome of COVID-19: A Hypothesis of Work. *Int J Mol Sci*. 2020 Apr 28;21(9):3104. <https://doi.org/10.3390/ijms21093104>
39. Sun X, Wang T, Cai D, Hu Z, Chen J, Liao H, et al. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020 Jun;53:38–42. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.04.002>
40. Papadopoulos V, Li L, Samplaski M. Why does COVID-19 kill more elderly men than women? Is there a role for testosterone? *Andrology*. 2021 Jan;9(1):65–72. <https://doi.org/10.1111/andr.12868>
41. Van den Berg DF, Te Velde AA. Severe COVID-19: NLRP3 Inflammasome Dysregulated. *Front Immunol*. 2020 Jun 26;11:1580. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01580>
42. Chen S, Markman JL, Shimada K, Crother TR, Lane M, Abolhesn A, et al. Sex-Specific Effects of the Nlrp3 Inflammasome on Atherogenesis in LDL Receptor-Deficient Mice. *JACC Basic Transl Sci*. 2020 Jun;5(6):582–598. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.03.016>

43. Flaifel A, Guzzetta M, Occidental M, Najari BB, Melamed J, Thomas KM, et al. Testicular Changes Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Arch Pathol Lab Med*. 2021 Jan 1;145(1):8–9. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0487-LE>
44. Duarte-Neto AN, Teixeira TA, Caldini EG, Kanamura CT, Gomes-Gouvêa MS, Dos Santos ABG, et al. Testicular pathology in fatal COVID-19: A descriptive autopsy study. *Andrology*. 2022 Jan;10(1):13–23. <https://doi.org/10.1111/andr.13073>
45. Shi T, Dansen TB. Reactive Oxygen Species Induced p53 Activation: DNA Damage, Redox Signaling, or Both? *Antioxid Redox Signal*. 2020 Oct 20;33(12):839–859. <https://doi.org/10.1089/ars.2020.8074>
46. Grimes JM, Grimes KV. p38 MAPK inhibition: A promising therapeutic approach for COVID-19. *J Mol Cell Cardiol*. 2020 Jul;144:63–65. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2020.05.007>
47. Jing J, Ding N, Wang D, Ge X, Ma J, Ma R, et al. Oxidized-LDL inhibits testosterone biosynthesis by affecting mitochondrial function and the p38 MAPK/COX-2 signaling pathway in Leydig cells. *Cell Death Dis*. 2020 Aug 14;11(8):626. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-02751-z>
48. Dhindsa S, Zhang N, McPhaul MJ, Wu Z, Ghoshal AK, Erlich EC, et al. Association of Circulating Sex Hormones With Inflammation and Disease Severity in Patients With COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2021 May 3;4(5):e2111398. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.11398>
49. Schroeder M, Schaumburg B, Mueller Z, Parplys A, Jarczak D, Roedel K, et al. 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 Dec;10(1):1807–1818. <https://doi.org/10.1080/22221751.2021.1969869>
50. Kyrrou I, Karteris E, Robbins T, Chatha K, Drenos F, Randeva HS. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and COVID-19: an overlooked female patient population at potentially higher risk during the COVID-19 pandemic. *BMC Med*. 2020 Jul 15;18(1):220. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01697-5>
51. 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*. 2021 Jan;9(1):88–98. <https://doi.org/10.1111/andr.12821>
52. Cinisiloglu AE, Cinisiloglu N, Demirdogen SO, Sam E, Akkas F, Altay MS, et al. The relationship of serum testosterone levels with the clinical course and prognosis of COVID-19 disease in male patients: A prospective study. *Andrology*. 2022 Jan;10(1):24–33. <https://doi.org/10.1111/andr.13081>
53. Ma L, Xie W, Li D, Shi L, Mao Y, Xiong Y, et al. Effect of SARS-CoV-2 infection upon male gonadal function: A single center-based study. *medRxiv*. 2020 Jan 1;2020.03.21.20037267. <https://doi.org/10.1101/2020.03.21.20037267>
54. Datta S, Sengupta P. SARS-CoV-2 and Male Infertility: Possible Multifaceted Pathology. *Reprod Sci*. 2021 Jan;28(1):23–26. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00261-z>
55. Rambhatla A, Bronkema CJ, Corsi N, Keeley J, Sood A, Affas Z, et al. COVID-19 Infection in Men on Testosterone Replacement Therapy. *J Sex Med*. 2021 Jan;18(1):215–218. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2020.09.013>
56. Bianchi VE. The Anti-Inflammatory Effects of Testosterone. *J Endocr Soc*. 2019 Jan 1;3(1):91–107. <https://doi.org/10.1210/js.2018-00186>
57. Aboudounya MM, Heads RJ. COVID-19 and Toll-Like Receptor 4 (TLR4): SARS-CoV-2 May Bind and Activate TLR4 to Increase ACE2 Expression, Facilitating Entry and Causing Hyperinflammation. *Mediators Inflamm*. 2021;2021:8874339. <https://doi.org/10.1155/2021/8874339>
58. Pozzilli P, Lenzi A. Commentary: Testosterone, a key hormone in the context of COVID-19 pandemic. *Metabolism*. 2020 Jul;108:154252. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154252>
59. Salonia A, Corona G, Giwercman A, Maggi M, Minhas S, Nappi RE, et al. SARS-CoV-2, testosterone and frailty in males (PROTEGGIMI): A multidimensional research project. *Andrology*. 2021 Jan;9(1):19–22. <https://doi.org/10.1111/andr.12811>
60. Koskinen M, Carpen O, Honkanen V, Seppänen MRJ, Miettinen PJ, Tuominen JA, et al. Androgen deprivation and SARS-CoV-2 in men with prostate cancer. *Ann Oncol*. 2020 Oct;31(10):1417–1418. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.015>

References

1. Malinnikova EYu. New coronaviral infection. Today's look at the pandemic of the XXI century. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie*. Infectious Diseases: News, Opinions, Training. 2020;9(2):18–32. (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-2-18-32>
2. Seymen CM. The other side of COVID-19 pandemic: Effects on male fertility. *J Med Virol*. 2021 Mar;93(3):1396–1402. <https://doi.org/10.1002/jmv.26667>
3. World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. WHO; 2021. Available at: <https://covid19.who.int/>, Accessed: 25.04.2022.
4. Belyaev AM, Nosov AK, Ignatova OK, Bairamov KhN, Ryabinin RI, Shchekuteev NA, et al. Oncourology metamorphoses after the first wave of the COVID-19 pandemic. *Experimental and Clinical Urology*. 2020;(3):16–24. (In Russ.). <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-3-16-24>
5. Foresta C, Rocca MS, Di Nisio A. Gender susceptibility to COVID-19: a review of the putative role of sex hormones and X chromosome. *J Endocrinol Invest*. 2021 May;44(5):951–956. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01383-6>

6. Kaprin AD, Gameeva EV, Polyakov AA, Kornietskaya AL, Rubtsova NA, Fedenko AA. Impact of the COVID-19 pandemic on the oncological practice. *Siberian Journal of Oncology*. 2020;19(3):5–22. (In Russ.). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-3-5-22>
7. Zhou P P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Mar;579(7798):270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
8. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271–280. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
9. Lukassen S, Chua RL, Trefzer T, Kahn NC, Schneider MA, Muley T, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. *EMBO J*. 2020 May 18;39(10):e105114. <https://doi.org/10.15252/embj.20105114>
10. Rahman N, Basharat Z, Yousuf M, Castaldo G, Rastrelli L, Khan H. Virtual Screening of Natural Products against Type II Transmembrane Serine Protease (TMPRSS2), the Priming Agent of Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Molecules*. 2020 May 12;25(10):2271. <https://doi.org/10.3390/molecules25102271>
11. 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 Aug;31(8):1040–1045. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.479>
12. Pinato DJ, Zambelli A, Aguilar-Company J, Bower M, Sng C, Salazar R, et al. Clinical portrait of the SARS-CoV-2 epidemic in European cancer patients. *Cancer Discov*. 2020 Jul 31;10(10):1465–1474. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0773>
13. Cattrini C, Bersanelli M, Latocca MM, Conte B, Vallome G, Boccardo F. Sex Hormones and Hormone Therapy during COVID-19 Pandemic: Implications for Patients with Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020 Aug 18;12(8):2325. <https://doi.org/10.3390/cancers12082325>
14. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020 May 26;323(20):2052–2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
15. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020 May 12;323(18):1775–1776. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>
16. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
17. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020 Apr 28;323(16):1574–1581. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
18. Stall NM, Wu W, Lapointe-Shaw L, Fisman DN, Giannakeas V, Hillmer MP, et al. Sex- and Age-Specific Differences in COVID-19 Testing, Cases, and Outcomes: A Population-Wide Study in Ontario, Canada. *J Am Geriatr Soc*. 2020 Oct;68(10):2188–2191. <https://doi.org/10.1111/jgs.16761>
19. Lochlainn MN, Lee KA, Sudre CH, Varsavsky T, Cardoso MJ, Menni C, et al. Key predictors of attending hospital with COVID19: An association study from the COVID Symptom Tracker App in 2,618,948 individuals. *medRxiv*. 2020 Jan 1;2020.04.25.20079251. <https://doi.org/10.1101/2020.04.25.20079251>
20. 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 Jul;20(7):442–447. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0348-8>
21. Handelsman DJ, Hirschberg AL, Bermon S. Circulating Testosterone as the Hormonal Basis of Sex Differences in Athletic Performance. *Endocr Rev*. 2018 Oct 1;39(5):803–829. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00020>
22. Grossmann M, Ng Tang Fui M, Cheung AS. Late-onset hypogonadism: metabolic impact. *Andrology*. 2020 Nov;8(6):1519–1529. <https://doi.org/10.1111/andr.12705>
23. Assyov Y, Gateva A, Karamfilova V, Gatev T, Nedeva I, Velikova T, et al. Impact of testosterone treatment on circulating irisin in men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome. *Aging Male*. 2020 Dec;23(5):1381–1387. <https://doi.org/10.1080/13685538.2020.1770721>
24. Schroeder M, Schaumburg B, Müller Z, Parplys A, Jarczak D, Nierhaus A, et al. Sex hormone and metabolic dysregulations are associated with critical illness in male Covid-19 patients. *medRxiv*. 2020 Jan 1;2020.05.07.20073817. <https://doi.org/10.1101/2020.05.07.20073817>
25. Shen LW, Qian MQ, Yu K, Narva S, Yu F, Wu YL, et al. Inhibition of Influenza A virus propagation by benzoselenoxanthenes stabilizing TMPRSS2 Gene G-quadruplex and hence down-regulating TMPRSS2 expression. *Sci Rep*. 2020 May 6;10(1):7635. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64368-8>
26. Piva F, Sabanovic B, Cecati M, Giulietti M. Expression and co-expression analyses of TMPRSS2, a key element in COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 Feb;40(2):451–455. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04089-y>
27. Radzikowska U, Ding M, Tan G, Zhakparov D, Peng Y, Wawrzyniak P, et al. Distribution of ACE2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. *Allergy*. 2020 Nov;75(11):2829–2845. <https://doi.org/10.1111/all.14429>

28. Kimura H, Francisco D, Conway M, Martinez FD, Vercelli D, Polverino F, et al. Type 2 inflammation modulates ACE2 and TMPRSS2 in airway epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Jul;146(1):80–88.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.004>
29. Tang L, Zhu Q, Wang Z, Shanahan CM, Bensen JT, Fonhtam ETH, et al. Differential Associations of SLCO Transporters with Prostate Cancer Aggressiveness between African Americans and European Americans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2021 May;30(5):990–999. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-1389>
30. Mohamad NV, Wong SK, Wan Hasan WN, Jolly JJ, Nur-Farhana MF, Ima-Nirwana S, et al. The relationship between circulating testosterone and inflammatory cytokines in men. *Aging Male.* 2019 Jun;22(2):129–140. <https://doi.org/10.1080/13685538.2018.1482487>
31. Baldassarri M, Picchiotti N, Fava F, Fallerini C, Benetti E, Daga S, et al. Shorter androgen receptor polyQ alleles protect against life-threatening COVID-19 disease in European males. *EBioMedicine.* 2021 Mar;65:103246. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103246>
32. Demidova T.Yu., Volkova E.I., Gritskevich E.Yu. Peculiarities of the COVID-19 course and consequences in overweight and obese patients. Lessons from the current pandemic. *Obesity and metabolism.* 2020;17(4):375–384. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/omet12663>
33. Lapauw B, Kaufman JM. Management of Endocrine Disease: Rationale and current evidence for testosterone therapy in the management of obesity and its complications. *Eur J Endocrinol.* 2020 Dec;183(6):R167–R183. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0394>
34. Solerte SB, Di Sabatino A, Galli M, Fiorina P. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibition in COVID-19. *Acta Diabetol.* 2020 Jul;57(7):779–783. <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01539-z>
35. Tanezha V. Sex Hormones Determine Immune Response. *Front Immunol.* 2018;9:1931. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01931>
36. Reyes-García J, Montañó LM, Carbajal-García A, Wang YX. Sex Hormones and Lung Inflammation. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1304:259–321. https://doi.org/10.1007/978-3-030-68748-9_15
37. Chanana N, Palmo T, Sharma K, Kumar R, Graham BB, Pasha Q. Sex-derived attributes contributing to SARS-CoV-2 mortality. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020 Sep 1;319(3):E562–E567. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00295.2020>
38. Messina G, Polito R, Monda V, Cipolloni L, Di Nunno N, Di Mizio G, et al. Functional Role of Dietary Intervention to Improve the Outcome of COVID-19: A Hypothesis of Work. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 28;21(9):3104. <https://doi.org/10.3390/ijms21093104>
39. Sun X, Wang T, Cai D, Hu Z, Chen J, Liao H, et al. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020 Jun;53:38–42. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.04.002>
40. Papadopoulos V, Li L, Samplaski M. Why does COVID-19 kill more elderly men than women? Is there a role for testosterone? *Andrology.* 2021 Jan;9(1):65–72. <https://doi.org/10.1111/andr.12868>
41. Van den Berg DF, Te Velde AA. Severe COVID-19: NLRP3 Inflammasome Dysregulated. *Front Immunol.* 2020 Jun 26;11:1580. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01580>
42. Chen S, Markman JL, Shimada K, Crother TR, Lane M, Abolhesn A, et al. Sex-Specific Effects of the Nlrp3 Inflammasome on Atherogenesis in LDL Receptor-Deficient Mice. *JACC Basic Transl Sci.* 2020 Jun;5(6):582–598. <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2020.03.016>
43. Flaifel A, Guzzetta M, Occidental M, Najari BB, Melamed J, Thomas KM, et al. Testicular Changes Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Arch Pathol Lab Med.* 2021 Jan 1;145(1):8–9. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0487-LE>
44. Duarte-Neto AN, Teixeira TA, Caldini EG, Kanamura CT, Gomes-Gouvêa MS, Dos Santos ABG, et al. Testicular pathology in fatal COVID-19: A descriptive autopsy study. *Andrology.* 2022 Jan;10(1):13–23. <https://doi.org/10.1111/andr.13073>
45. Shi T, Dansen TB. Reactive Oxygen Species Induced p53 Activation: DNA Damage, Redox Signaling, or Both? *Antioxid Redox Signal.* 2020 Oct 20;33(12):839–859. <https://doi.org/10.1089/ars.2020.8074>
46. Grimes JM, Grimes KV. p38 MAPK inhibition: A promising therapeutic approach for COVID-19. *J Mol Cell Cardiol.* 2020 Jul;144:63–65. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2020.05.007>
47. Jing J, Ding N, Wang D, Ge X, Ma J, Ma R, et al. Oxidized-LDL inhibits testosterone biosynthesis by affecting mitochondrial function and the p38 MAPK/COX-2 signaling pathway in Leydig cells. *Cell Death Dis.* 2020 Aug 14;11(8):626. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-02751-z>
48. Dhindsa S, Zhang N, McPhaul MJ, Wu Z, Ghoshal AK, Erlich EC, et al. Association of Circulating Sex Hormones With Inflammation and Disease Severity in Patients With COVID-19. *JAMA Netw Open.* 2021 May 3;4(5):e2111398. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.11398>
49. Schroeder M, Schaumburg B, Mueller Z, Parplys A, Jarczak D, Roedel K, et al. 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 Dec;10(1):1807–1818. <https://doi.org/10.1080/22221751.2021.1969869>
50. Kyrou I, Karteris E, Robbins T, Chatha K, Drenos F, Randeva HS. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and COVID-19: an overlooked female patient population at potentially higher risk during the COVID-19 pandemic. *BMC Med.* 2020 Jul 15;18(1):220. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01697-5>
51. 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.* 2021 Jan;9(1):88–98. <https://doi.org/10.1111/andr.12821>
52. Cinisiloglu AE, Cinisiloglu N, Demirdogen SO, Sam E, Akkas F, Altay MS, et al. The relationship of serum testosterone levels with the clinical course and prognosis of COVID-19 disease in male patients: A prospective study. *Andrology.* 2022 Jan;10(1):24–33. <https://doi.org/10.1111/andr.13081>

53. Ma L, Xie W, Li D, Shi L, Mao Y, Xiong Y, et al. Effect of SARS-CoV-2 infection upon male gonadal function: A single center-based study. medRxiv. 2020 Jan 1;2020.03.21.20037267. <https://doi.org/10.1101/2020.03.21.20037267>
54. Datta S, Sengupta P. SARS-CoV-2 and Male Infertility: Possible Multifaceted Pathology. Reprod Sci. 2021 Jan;28(1):23–26. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00261-z>
55. Rambhatla A, Bronkema CJ, Corsi N, Keeley J, Sood A, Affas Z, et al. COVID-19 Infection in Men on Testosterone Replacement Therapy. J Sex Med. 2021 Jan;18(1):215–218. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2020.09.013>
56. Bianchi VE. The Anti-Inflammatory Effects of Testosterone. J Endocr Soc. 2019 Jan 1;3(1):91–107. <https://doi.org/10.1210/js.2018-00186>
57. Aboudounya MM, Heads RJ. COVID-19 and Toll-Like Receptor 4 (TLR4): SARS-CoV-2 May Bind and Activate TLR4 to Increase ACE2 Expression, Facilitating Entry and Causing Hyperinflammation. Mediators Inflamm. 2021;2021:8874339. <https://doi.org/10.1155/2021/8874339>
58. Pozzilli P, Lenzi A. Commentary: Testosterone, a key hormone in the context of COVID-19 pandemic. Metabolism. 2020 Jul;108:154252. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154252>
59. Salonia A, Corona G, Giwercman A, Maggi M, Minhas S, Nappi RE, et al. SARS-CoV-2, testosterone and frailty in males (PROTEGGIMI): A multidimensional research project. Andrology. 2021 Jan;9(1):19–22. <https://doi.org/10.1111/andr.12811>
60. Koskinen M, Carpen O, Honkanen V, Seppänen MRJ, Miettinen PJ, Tuominen JA, et al. Androgen deprivation and SARS-CoV-2 in men with prostate cancer. Ann Oncol. 2020 Oct;31(10):1417–1418. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.015>

Информация об авторах:

Грицкевич Александр Анатольевич – д.м.н., заведующий отделением урологии ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация; профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5160-925X>, SPIN: 2128-7536, AuthorID: 816947, Scopus Author ID: 57194755867

Прохорова Яна Дмитриевна – ординатор кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1113-6811>

Байтман Татьяна Павловна ✉ – аспирант ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3646-1664>, SPIN: 4684-3230, AuthorID: 1064032, Scopus Author ID: 57219438104

Грицкевич Елена Юрьевна – к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0086-869X>, SPIN: 4125-2055, AuthorID: 1042992

Костин Андрей Александрович – чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой урологии с курсами онкоурологии, радиологии и андрологии факультета непрерывного медицинского образования ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация; первый заместитель генерального директора ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0792-6012>, SPIN: 8073-0899, AuthorID: 193454, Scopus Author ID: 16175361500

Information about authors:

Alexander A. Gritskevich – Dr. Sci. (Med.), head of the department of urology A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation; Professor at the Department of Urology and Operative Nephrology with a course of Oncourology Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5160-925X>, SPIN: 2128-7536, AuthorID: 816947, Scopus Author ID: 57194755867

Yana D. Prokhorova – resident at the department of endocrinology of the medical faculty N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1113-6811>

Tatiana P. Baitman ✉ – PhD student A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3646-1664>, SPIN: 4684-3230, AuthorID: 1064032, Scopus Author ID: 57219438104

Elena Yu. Gritskevich – Cand. Sci. (Med.), assistant of the department of endocrinology of the medical faculty N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0086-869X>, SPIN: 4125-2055, AuthorID: 1042992

Andrew A. Kostin – Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), professor, vice-rector for research, head of the department of urology with courses in oncology, radiology and andrology of the faculty of continuing medical education Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation; first deputy general director National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0792-6012>, SPIN: 8073-0899, AuthorID: 193454, Scopus Author ID: 16175361500

Вклад авторов:

Грицкевич А. А. – разработка дизайна исследования, подведение итогов исследования;

Прохорова Я. Д. – написание текста статьи;

Байтман Т. П. – анализ релевантных научных публикаций по теме, поиск и обзор публикаций по теме исследования, написание текста статьи;

Грицкевич Е. Ю. – разработка дизайна исследования, анализ релевантных научных публикаций по теме, поиск и обзор публикаций по теме исследования;

Костин А. А. – подведение итогов исследования.

Authors contribution:

Gritskevich A. A. – developing the research design, research summary; Prokhorova Ya. D. – article writing;

Baitman T. P. – analysis of relevant literature, search and analysis of publications on the topic of the article, article writing;

Gritskevich E. Yu. – developing the research design, analysis of relevant literature, search and analysis of publications on the topic of the article;

Kostin A. A. – research summary.