

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Видавнича група «Наукові перспективи»

Луганський державний медичний університет

Громадська наукова організація «Система здорового довголіття в мегаполісі»

Громадська організація «Християнська академія педагогічних наук України»

Громадська організація «Всеукраїнська асоціація педагогів і психологів з
духовно-морального виховання»

*за сприяння КНП "Клінічна лікарня №15 Подільського району м.Києва",
Центру дієтології Наталії Калиновської*

«Перспективи та інновації науки»

(Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»)

Випуск № 5(39) 2024

Київ – 2024

ISSN 2786-4952 Online

УДК 001.32:1/3](477)(02)

DOI: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-5\(39\)](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-5(39))

«Перспективи та інновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»)»: журнал. 2024. № 5(39) 2024. С.1486



**Згідно наказу Міністерства освіти і науки України від 27.09.2021
№ 1017 журналу присвоєно категорію "Б" із психології та педагогіки**

**Згідно наказу Міністерства освіти і науки України від 27.04.2023
№ 491 журналу присвоєно категорію "Б" із медицини: спеціальність 222**

Рекомендовано до видавництва Президією громадської наукової організації «Всеукраїнська Асамблея докторів наук з державного управління» (Рішення від 16.05.2024, № 7/5-24)

Журнал видається за підтримки КНП "Клінічна лікарня №15 Подільського району м.Києва", Центру дієтології Наталії Капиновської.



Журнал заснований з метою розвитку наукового потенціалу та реалізації кращих традицій науки в Україні, за кордоном. Журнал висвітлює історію, теорію, механізми формування та функціонування, а, також, інноваційні питання розвитку медицини, психології, педагогіки та. Видання розраховано на науковців, викладачів, педагогія-практиків, представників органів державної влади та місцевого самоврядування, здобувачів вищої освіти, громадсько-політичних діячів.

Журнал включено до міжнародної наукометричної бази Index Copernicus (IC), Research Bible, міжнародної пошукової системи Google Scholar.

Голова редакційної колегії:

**Жукова Ірина
Віталіївна**

кандидат наук з державного управління, доцент, Лауреат премії Президента України для молодих вчених, Лауреат премії Верховної Ради України молодим ученим, директор Видавничої групи «Наукові перспективи», директор громадської наукової організації «Всеукраїнська асамблея докторів наук з державного управління» (Київ, Україна)

Головний редактор: Чернуха Надія Миколаївна — доктор педагогічних наук, професор, професор кафедри соціальної реабілітації та соціальної педагогіки Київського національного університету імені Тараса Шевченка (Київ, Україна).

Заступник головного редактора: Торяник Інна Іванівна - доктор медичних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник лабораторії вірусних інфекцій Державної установи «Інститут мікробіології та імунології імені І.І. Мечникова Національної академії медичних наук України» (Харків, Україна);

Заступник головного редактора: Сіданіч Ірина Леонідівна — доктор педагогічних наук, професор, завідувач кафедри педагогіки, адміністрування і спеціальної освіти Навчально-наукового інституту менеджменту та психології ДЗВО «Університет менеджменту освіти» НАПН України (Київ, Україна);

Заступник головного редактора: Жуковський Василь Миколайович — доктор педагогічних наук, професор, професор кафедри англійської мови Національного університету "Острозька академія" (Рівне, Україна).

Редакційна колегія:

1. Бабова Ірина Костянтинівна - доктор медичних наук, професор, професор кафедри дефектології та фізичної реабілітації, ДЗ "Південноукраїнський національний педагогічний університет імені К.Д. Ушинського" (Одеса, Україна)
2. Бабчук Олена Григорівна – кандидат педагогічних наук, доцент, завідувач кафедри сімейної та спеціальної педагогіки і психології Державного закладу «Південноукраїнський національний педагогічний університет імені К.Д. Ушинського» (Одеса, Україна)
3. Бахов Іван Степанович — доктор педагогічних наук, професор, завідувач кафедри іноземної філології та перекладу Міжрегіональної академії управління персоналом (Київ, Україна)
4. Балахтар Катерина Сергіївна - здобувач ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 053. Психологія, старший викладач кафедри іноземних мов в Національному університеті ім. О. О. Богомольця (Київ, Україна)
5. Бартењева Ірина Олександрівна - кандидат педагогічних наук, доцент, доцент кафедри педагогіки Державного закладу «Південноукраїнський національний педагогічний університет імені К.Д. Ушинського» (Одеса, Україна)
6. Біляковська Ольга Орестівна – доктор педагогічних наук, професор кафедри загальної педагогіки та педагогіки вищої школи Львівського національного університету імені Івана Франка (м. Львів, Україна)
7. Вадзюк Степан Нестерович - доктор медичних наук, професор, Заслужений діяч науки і техніки України, почесний академік Національної академії педагогічних наук України, завідувач кафедри фізіології з основами біотики та біобезпеки Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського України (Тернопіль, Україна)
8. Вовк Вікторія Миколаївна - кандидат економічних наук, доцент кафедри економіки Державного університету ім. Станіслава Сташіца в Пілі (м. Піла, Польща)
9. Гвоздьжєвіч Сильвія — кандидат наук, Державна професійна вища школа ім. Якуба з Парадижу в Гожуві-Великопольському (Польща)
10. Головач Наталія Василівна — кандидат педагогічних наук, доцент, доцент кафедри управління персоналом та економіки праці Міжрегіональної академії управління персоналом (Київ, Україна)

УДК: 616.98:578.834COVID-19J-036.8-055:577.175.6(048.8)

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-5\(39\)-1286-1295](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-5(39)-1286-1295)

Козлова Юлія Василівна к.мед.н., доцент, доцент кафедри патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології, Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9, тел.: (067)487-50-50, <https://orcid.org/0000-0002-1364-1910>.

Фільштинська Софія Анатоліївна студентка IV курсу факультету медицини та фармації, Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9, тел.: (099)545-85-94, <https://orcid.org/0009-0004-6476-4680>.

СТАТЕВІ ВІДМІННОСТІ ПЕРЕБІГУ І НАСЛІДКІВ COVID-19 (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Анотація. Численні дані свідчать про відмінності клінічного перебігу COVID-19 серед осіб жіночої та чоловічої статі. Це обумовлено, перш за все, дією статевих гормонів на запалення та опосередковано на реплікацію вірусу та наявності певних факторів ризику. До останніх належать: серцево-судинні захворювання, хронічні обструктивні захворювання легень, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, ожиріння, аутоімунні захворювання тощо. Дослідники визначають негативний вплив на перебіг COVID 19 як низької, так і високої концентрації андрогенів в крові. Гормони мають здатність впливати на запальну реакцію в цілому через синтез цитокінів та на модифікування реплікації вірусу. Тестостерон через трансмембранну протеазу серину 2 (TMPRSS2), виступаючи праймером, може посприяти проникненню в клітину SARS-CoV-2. Естроген, навпаки, призупиняє цей процес шляхом пригнічення синтезу TMPRSS2. Важливим в патогенезі коронавірусної хвороби являється дипептидилпептидаза-4 (DPP-4), естроген блокує її активність, тим самим призупиняє розвиток COVID-19. Пов'язані з біологічною статтю відмінності в синтезі та активності ангіотензинперетворюючого ферменту (ACE2) та його корецептора (TMPRSS2) сприяють вищій смертності чоловіків. Таким чином на сьогодні відомо, що чоловіки частіше демонструють підвищену тяжкість захворювання та смертність ніж жінки від COVID-19. Ці відмінності можна пояснити генетичними, гормональними механізмами, проявляють себе через імунну відповідь на вірус, розвиток системного запалення та ускладнень. Дані молекулярної біології щодо механізмів проникнення SARS-CoV-2 у клітини господаря та клінічні дослідження свідчать про те, що статеві гормони, зокрема андрогени та естрогени, можуть відігравати значну роль у патогенезі цієї інфекції: чинити прозапальну та протизапальну дії. Перебіг корона-

вірусної хвороби може бути змінений як нижчими, так і вищими рівнями андрогенів, залежно від того, чи переважає імунітет, модифікований андрогенами, чи проникнення вірусу в клітину, яке стимулюється андрогенами.

Ключові слова: COVID-19, SARS-CoV-2, стать, імунна система, запалення, тестостерон, естроген.

Kozlova Yuliia Vasylivna PhD, Assistant Professor of Pathological Anatomy, Forensic Medicine and Pathological Physiology Department, Dnipro State Medical University, 9, Vernadsky St., Dnipro, tel.: (067)487-50-50, <https://orcid.org/0000-0002-1364-1910>.

Filshynska Sofiia Anatoliyivna student of the 4th year of the Medicine and Pharmacy Faculty of the Dnipro State Medical University, 9, Vernadsky St., Dnipro, tel.: (099)545-85-94, <https://orcid.org/0009-0004-6476-4680>

GENDER DIFFERENCES IN THE COURSE AND CONSEQUENCES OF COVID-19 (LITERATURE REVIEW)

Abstract. Numerous publications have shown significant differences in the clinical course of COVID-19 between women and men. This is primarily due to the effect of sex hormones on inflammation and indirectly on viral replication and the presence of certain risk factors. The other ones include cardiovascular diseases, chronic obstructive pulmonary disease, hypertension, diabetes mellitus, obesity, autoimmune diseases, etc. Researchers have identified the negative impact of both low and high concentrations of androgens in the blood. Hormones have the ability to influence the inflammatory response in general by affecting the synthesis of cytokines and modifying viral replication. Testosterone, via transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2), acting as a primer, can facilitate the entry of SARS-CoV-2 into the cell. Estrogen, on the contrary, stops this process by inhibiting the synthesis of TMPRSS2. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) is important in the pathogenesis of coronavirus disease, and estrogen blocks its activity, thereby suspending the development of COVID-19. Biological sex-related differences in the synthesis and activity of angiotensin-converting enzyme (ACE2) and its coreceptor (TMPRSS2) contribute to higher mortality in men. Thus, it is well known that men are more likely to show increased severity of disease and mortality than women from COVID-19. These differences can be explained by genetic and hormonal mechanisms that manifest themselves through the immune response to the virus, the development of systemic inflammation and complications. Molecular biology results on the mechanisms of SARS-CoV-2 entry into host cells and clinical studies suggest that sex hormones, in particular androgens and estrogens, may play a significant role in the pathogenesis of this infection, with pro-inflammatory and anti-inflammatory

effects. The course of coronavirus disease can be altered by both lower and higher levels of androgens, depending on whether androgen-modified immunity or androgen-stimulated viral entry prevails.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2 gender, immune system, testosterone, estrogen.

Постановка проблеми. Пандемія COVID-19 значною мірою сприяла збільшенню смертності серед жіночого та чоловічого населення. За даними ВООЗ станом на квітень 2024 року офіційно задокументовано 7 мільйонів смертей з підтвердженими результатами тестів на коронавірусну хворобу. Дослідження факторів ризику, механізмів профілактики та розрахунку прогнозу одужання є вкрай необхідними. Дані епідеміологічних досліджень вказують на різницю в клінічних результатах COVID-19 за статтю, причому жінки мають нижчий рівень інфікування та госпіталізації в поєднанні з кращим прогнозом і меншою смертністю, порівняно з чоловіками. Цю особливість клінічного перебігу захворювання можна пояснити впливом статевих гормонів, їх взаємодією з імунними та генетичними факторами. Це, у свою чергу, може впливати не тільки на патогенез та перебіг COVID-19, а також на реакцію організму на вакцину та противірусні препарати [1]. Варто зазначити, що хоча чоловіки мають нижчу очікувану тривалість життя, порівняно з жінками, цей факт виключають як основну причину підвищеної смертності від COVID-19 [2].

Основними факторами ризику розвитку важких ускладнень COVID-19 є вік старше 65 років, чоловіча стать, а також супутні захворювання, такі як гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, хронічні захворювання легень, нирок або печінки, імунодефіцитні стани, доброякісне та злоякісне новоутворення, серцево-судинні захворювання та ожиріння [3]. Чоловіки частіше мають вище перелічені супутні стани, порівняно з жінками репродуктивного віку, але ці показники майже ототожнюються між чоловіками будь-якого віку та жінками постменопаузального періоду. Особи, які мають андрогенну алопецію, доброякісну гіперплазію передміхурової залози, синдром полікістозних яєчників, мають більш тяжкий перебіг коронавірусної хвороби [4].

Аналіз останніх досліджень і публікацій. У даній роботі була зібрана інформація про статеві відмінності в перебігу коронавірусної хвороби, патофізіологічні механізми впливу статевих гормонів на імунну та запальну реакції. Автори [8, 13, 21, 24, 25] показують, що чоловіки більш схильні до тяжкого перебігу COVID-19, внаслідок гормонопосередкованого впливу на фактори, що сприяють проникненню вірусу в клітину, на імунну та запальну відповідь, на розвиток ускладнень.

Мета статті – встановити патофізіологічні механізми відмінності перебігу COVID-19 в залежності від біологічної статті

Матеріали та методи. У даній роботі було опрацьовано міжнародні наукові публікації за період з 2020 по 2024 роки.

Виклад основного матеріалу. COVID-19 – тяжке захворювання, етіологією якого є вірус з родини коронавірусних **SARS-CoV-2**, що за рахунок повітряно-крапельного та контактного механізмів, потрапляє і розмножується в організмі та в основному призводить до гострої дихальної недостатності. Дана хвороба за часи пандемії забрала життя близько 7 мільйонів людей. Розуміння механізмів розвитку даної патології може допомогти в розробці нових високоефективних лікарських засобів, а співвідношення осіб чоловічої та жіночої статі, які перенесли COVID-19, допоможе у виявленні факторів ризику та їх впливу на перебіг захворювання.

Чоловіки мають більшу схильність до розвитку ускладнень, більш тяжкого перебігу, порівняно в жінками. З іншого боку, жінки піддаються більшому ризику повторного зараження SARS-CoV-2. Також стійкість симптомів протягом тривалого періоду часу після інфікування, частіше зустрічається у жінок, ніж у чоловіків [5]. Тяжкість ураження легень під час інфікування COVID-19 корелює з гіперандрогенією, особливо у пацієнтів літнього віку [6].

Механізми розвитку даного захворювання на багатьох ланках патогенезу пов'язані з впливом факторів, які можуть покращити або зупинити розмноження вірусу в макроорганізмі. До них належать гормон залежні реакції запалення, синтез білків транспортерів, рецепторів тощо. Варто зазначити, що статеві гормони (естрадіол, андрогени) мають значний вплив на перебіг COVID-19 та регулюють патогенетичні механізми на різних стадіях та етапах захворювання. Наприклад, приєднання вірусу та його потрапляння в епітелій носоглотки, а потім в альвеолярні клітини опосередковується присутністю ангіотензин-перетворюючого ферменту 2 (ACE2). Ген ACE2 розташований на X-хромосомі, тому деякі автори [7] вважають, що естрогени посилюють його експресію. ACE2 діє як основний рецептор спайкового (S) білка SARS-CoV-2. Також використовується дипептидилпептидаза-4 (DPP-4) - як корецептор. Експериментальні дані свідчать, що естрогени мають здатність пригнічувати активність DPP-4, тим самим призупиняючи розвиток SARS-CoV-2 [8]. Білки цього вірусу використовують трансмембранну протезу серину 2 (TMPRSS2) для праймування протеїну S (тобто розщеплення білка S у сайтах S1/S2 і S2), що дозволяє з'єднати вірусну і клітинну мембрани, в наслідок чого зменшується розпізнавання вірусу антитілами [9]. Рецептори андрогенів є промоторами транскрипції для TMPRSS2, і отже можуть посприяти проникненню SARS CoV 2. Опосередковані андрогеном дії TMPRSS2 можуть пояснити низький рівень смертності, який спостерігається у дітей чоловічої статі в препубертатному періоді. Естрадіол здатний пригнічувати вироблення білка TMPRSS2, необхідного для скорочення та активації спайкового білка SARS-CoV-2 для зв'язування ACE2 [10]. Пряма інгібуюча дія естрадіолу на

інфекцію SARS-CoV-2 також була продемонстрована *in vitro* з використанням клітин VERO E6 [11]. Наступним важливим патогенетичним етапом розвитку SARS-CoV-2 є синтез власних вірусних білків. Формуються «фабрики» реплікації, які захищають проміжні продукти транскрипції РНК від виявлення рецепторами розпізнавання цитоплазми (PRR), які є вирішальними для ініціації імунітету та відіграють ключову роль у захисті першої лінії. Вважається, що основними цитоплазматичними PRR, здатними виявляти SARS-CoV-2, є MDA5 (кодується інтерфероном, індукованим геном домену 1 хелікази С, *IFIH1*) і DDX58 (кодується геном I, індукованим ретиноєвою кислотою, *RIG-I*), які ініціюють каскад реакцій, включаючи регуляторний фактор інтерферону (IRF)-3 і IRF-7, щоб індукувати транскрипцію генів інтерферону типу I і III (IFN) [12]. Інтерферони за допомогою механізмів, опосередкованих рецепторами IFN (IFNAR), індукують противірусну клітинну реакцію через експресію стимульованих IFN генів (ISG, таких як *OAS1*, *OAS2* і *OAS3*). Паралельно з дією цитоплазматичних PRR, вірус може бути розпізнаний також трансмембранними PRR, наприклад, ендосомальними Toll-подібними рецепторами (TLR), інформація про синтез яких розташована на X хромосомі [13]. Зокрема, активація як TLR3, так і TLR7 запускає сигнальний каскад, який вивільняє транскрипційний регулятор запалення, NF-κB [14]. Після вивільнення NF-κB мігрує до ядра та активує гени, які кодують прозапальні цитокіни та хемокіни (наприклад, *CCL2*, *CCL3*, *CCL7* та *CXCL10*), здатні активувати імунні клітини з кровотоку [15].

Дослідження в одній з європейських країн показало, що серед жінок у постменопаузі з COVID-19 ті, хто приймав естроген як заміну гормональну терапію, мали удвічі меншу ймовірність смерті від COVID-19, порівняно з тими, хто не отримував заміну гормональну терапію [16]. Експерименти на мишах показали, що оваріоектомія, так само як і лікування самок мишей антагоністом рецепторів естрогену збільшує смертність після інфекції SARS-CoV [17], що свідчить про те, що гормональний ефект відіграє важливу роль в імунній відповіді проти інфекції. Тобто данні свідчать про протизапальну дію естрогену.

В Китаї проводилось дослідження, під час якого відібрали осіб обох статей з супутньою патологією для оцінки її впливу на розвиток та перебіг коронавірусної хвороби та її зв'язок із біологічною статтю. Пацієнтів-чоловіків з уже існуючим хронічним обструктивним захворюванням легень було більше, ніж пацієнтів жіночої статі (96 (6,2 %) проти 51 (3,4 %), у чоловіків і жінок відповідно $p < 0,001$). Крім того, наявні хронічні захворювання печінки частіше зустрічалися у пацієнтів чоловічої статі (57 (3,7%) проти 26 (1,7%), у чоловіків та жінок відповідно $p = 0,002$). Хоча час госпіталізації не залежав статистично зі статтю, тяжкість пацієнтів з COVID-19 була достовірно пов'язана з чоловічою статтю ($p = 0,002$), причому відсоток тяжкохворих пацієнтів вищий у чоловіків, ніж у пацієнтів жіночої статі (6,2%

проти 3,5%, у чоловіків та жінок відповідно). Під час госпіталізації у відділення інтенсивної терапії зрештою було госпіталізовано 73 (4,69%) пацієнтів чоловічої статі та 41 (2,74%) жіночої статі ($p=0,005$). Смертність у пацієнтів чоловічої статі була більш ніж у 2 рази вищою, ніж у жінок (3,0% проти 1,40%, у чоловіків та жінок відповідно, $p=0,004$) [18].

Однак, наукові дослідження свідчать про неоднозначні результати різних концентрацій тестостерону та його вплив на перебіг COVID-19: низький, так само як і високий, рівні андрогенів у чоловіків може посприяти розвитку тяжкого перебігу коронавірусної хвороби та появи ускладнень. У невеликій когорті з 31 пацієнта низький рівень тестостерону був пов'язаний із збільшеною тяжкістю інфекції COVID-19 [19]. У ретроспективному дослідженні, яке вивчало клінічні дані 4532 чоловіків із позитивним результатом тесту на SARS-CoV-2, було виявлено, що пацієнти з раком передміхурової залози, які отримували терапію депривації андрогенів, мали менший ризик інфікування, ніж інші пацієнти з раком простати, що свідчить про захисний ефект низького рівня тестостерон [20]. Стосовно рівня андрогенів слід також зазначити, що більшість пацієнтів із інфекцією SARS-CoV-2 у відділеннях інтенсивної терапії – це чоловіки з ожирінням. Зокрема, у чоловіків із надмірною вагою та ожирінням зазвичай знаходять нижчі концентрації загального циркулюючого тестостерону, але вільний тестостерон, як правило, знаходиться в референтних межах. Розглядаючи подвійний ефект тестостерону при легневих вірусних інфекціях, тобто несприятливий вплив як низької, так і нормальної концентрації тестостерону, деякі автори [21, 22, 23] дійшли висновку, що ці ефекти не виключають один одного і можуть залежати від стадії захворювання.

В декількох дослідженнях, що наразі ведуться, припускають, що COVID-19 може вплинути на чоловічу фертильність як віддалений наслідок захворювання. Одним з важливих висновків є те, що рецептор ACE2, який сприяє проникненню SARS-CoV-2 у клітини господаря, експресується також у тестикулярних клітинах Сертолі та Лейдіга. Крім того, спричинені інфекцією SARS-CoV-2 неконтрольовані запальні реакції можуть призвести до системного окислювального стресу та серйозний руйнівний вплив його на функцію яєчок [24, 25].

Модуляція статевих гормонів шляхом збільшення естрогенів або зменшення андрогенів може бути розглянута, як терапевтичний варіант у пацієнтів з високим ризиком ускладнень з метою зниження ймовірності смертності від SARS-CoV-2 [26].

Висновки. Чоловіки частіше демонструють підвищену тяжкість захворювання та смертність ніж жінки від COVID-19. Ці відмінності можна пояснити генетичними, гормональними механізмами, проявляють себе через імунну відповідь на вірус, розвиток системного запалення та ускладнень. Дані молекулярної біології щодо механізмів проникнення SARS-CoV-2 у клітини

господаря та клінічні дослідження свідчать про те, що статеві гормони, зокрема андрогени та естрогени, можуть відігравати значну роль у патогенезі цієї інфекції: чинити прозапальну та протизапальну дії. Перебіг коронавірусної хвороби може бути змінений як нижчими, так і вищими рівнями андрогенів, залежно від того, чи переважає імунітет, модифікований андрогенами, чи проникнення вірусу в клітину, яке стимулюється андрогенами.

Перспективи подальших досліджень. Провести аналіз сучасних джерел інформації для оцінки залежності впливу статевих гормонів на перебіг COVID-19 з подальшим розвитком ускладнень.

Література:

1. Sex hormones, autoimmunity and gender disparity in COVID-19 / H. A. Raza, P. Sen, O. A. Bhatti, L. Gupta // *Rheumatol Int.* - 2021. - Vol. 41, № 8. - P. 1375-1386. doi: 10.1007/s00296-021-04873-9.
2. Gender differences in COVID-19 / S. A. Paschou, T. Psaltopoulou, P. Halvatsiotis [et al.] // *Maturitas.* - 2022. - Vol. 161. - P. 72-73. doi: 10.1016/j.maturitas.2022.03.004.
3. Genetic susceptibility to severe COVID-19 / C. Cappadona, V. Rimoldi, E. M. Paraboschi, R. Asselta // *Infect Genet Evol.* - 2023. - Vol. 110. - P. 105426. doi: 10.1016/j.meegid.2023.105426.
4. Androgen sensitivity gateway to COVID-19 disease severity / C. G. Wambier, A. Goren, S. Vaño-Galván [et al.] // *Drug Dev Res.* - 2020. - Vol. 81, № 7. - P. 771-776. doi: 10.1002/ddr.21688.
5. Sex-based differences in severity and mortality in COVID-19 / M. Alwani, A. Yassin, R. M. Al-Zoubi [et al.] // *Rev Med Virol.* - 2021. - Vol. 31, № 6. - P. e2223. doi: 10.1002/rmv.2223.
6. Wambier C. G. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection is likely to be androgen mediated / C. G. Wambier, A. Goren // *J Am Acad Dermatol.* - 2020. - Vol. 83, № 1. - P. 308-309. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.032.
7. Protective regulation of the ACE2/ACE gene expression by estrogen in human atrial tissue from elderly men / A. Bukowska, L. Spiller, C. Wolke [et al.] // *Exp Biol Med (Maywood).* - 2017. - Vol. 242, № 14. - P. 1412-1423. doi: 10.1177/1535370217718808.
8. Sexual dimorphism in COVID-19: potential clinical and public health implications / N. Bechmann, A. Barthel, A. Schedl [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* - 2022. - Vol. 10, № 3. - P. 221-230. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00346-6.
9. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder [et al.] // *Cell.* - 2020. - Vol. 181, № 2. - P. 271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
10. Baran-Gale J. An integrative transcriptomics approach identifies miR-503 as a candidate master regulator of the estrogen response in MCF-7 breast cancer cells / J. Baran-Gale, J. E. Purvis, P. Sethupathy // *RNA.* - 2016. - Vol. 22, № 10. - P. 1592-603. doi: 10.1261/rna.056895.116.
11. 17 β -estradiol reduces SARS-CoV-2 infection in vitro / R. M. R. Lemes, A. J. Costa, C. S. Bartolomeo [et al.] // *Physiol Rep.* - 2021. - Vol. 9, № 2. - P. e14707. doi: 10.14814/phy2.14707.
12. SARS-CoV-2 sensing by RIG-I and MDA5 links epithelial infection to macrophage inflammation / L. G. Thorne, A. K. Reuschl, L. Zuliani-Alvarez [et al.] // *EMBO J.* - 2021. - Vol. 40, № 15. - P. e107826. doi: 10.15252/embj.2021107826.
13. The X chromosome and sex-specific effects in infectious disease susceptibility / H. Schurz, M. Salie, G. Tromp [et al.] // *Hum Genomics.* - 2019. - Vol. 13, № 1. - P. 2. doi: 10.1186/s40246-018-0185-z.
14. Bouayad A. Innate immune evasion by SARS-CoV-2: Comparison with SARS-CoV / A. Bouayad // *Rev Med Virol.* - 2020. - Vol. 30, № 6. - P. 1-9. doi: 10.1002/rmv.2135.

15. The role and therapeutic potential of NF-kappa-B pathway in severe COVID-19 patients / A. Hariharan, A. R. Hakeem, S. Radhakrishnan [et al.] // *Inflammopharmacology*. - 2021. - Vol. 29, № 1. - P. 91-100. doi: 10.1007/s10787-020-00773-9.
16. Association between pharmaceutical modulation of oestrogen in postmenopausal women in Sweden and death due to COVID-19: a cohort study / M. Sund, O. Fonseca-Rodríguez, A. Josefsson [et al.] // *BMJ Open*. - 2022. - Vol. 12, № 2. - P. e053032. doi: 10.1136/bmjopen-2021-053032.
17. Sex-based differences in susceptibility to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection / R. Channappanavar, C. Fett, M. Mack [et al.] // *J Immunol*. - 2017. - Vol. 198, № 10. - P. 4046-4053. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601896>.
18. Sex-based clinical and immunological differences in COVID-19 / B. Huang, Y. Cai, N. Li [et al.] // *BMC Infect Dis*. - 2021. - Vol. 21, № 1. - P. 647. doi: 10.1186/s12879-021-06313-2.
19. Low testosterone levels predict clinical adverse outcomes in SARS-CoV-2 pneumonia patients / G. Rastrelli, V. Di Stasi, F. Inglese [et al.] // *Andrology*. - 2021. - Vol. 9, № 1. - P. 88-98. doi: 10.1111/andr.12821.
20. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (N = 4532) / M. Montopoli, S. Zumerle, R. Vettor [et al.] // *Ann Oncol*. - 2020. - Vol. 31, № 8. - P. 1040-1045. doi: 10.1016/j.annonc.2020.04.479.
21. Grubić Kezele T. Androgen-driven COVID-19 infection - is testosterone an enemy or a friend? / T. Grubić Kezele // *Horm Mol Biol Clin Investig*. - 2020. - Vol. 41, № 2. doi: 10.1515/hmbci-2020-0027.
22. Hussain A. N. Role of testosterone in COVID-19 patients - A double-edged sword? / A. N. Hussain, F. Hussain, S. K. Hashmi // *Med Hypotheses*. - 2020. - Vol. 144. - P. 110287. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110287.
23. Pozzilli P. Commentary: Testosterone, a key hormone in the context of COVID-19 pandemic / P. Pozzilli, A. Lenzi // *Metabolism*. - 2020. - Vol. 108. - P. 154252. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154252.
24. Dutta S. SARS-CoV-2 and male infertility: possible multifaceted pathology / S. Dutta, P. Sengupta // *Reprod Sci*. - 2021. - Vol. 28, № 1. - P. 23-26. doi: 10.1007/s43032-020-00261-z.
25. Addressing male sexual and reproductive health in the wake of COVID-19 outbreak / A. Sansone, D. Mollaioli, G. Ciocca [et al.] // *J Endocrinol Invest*. - 2021. - Vol. 44, № 2. - P. 223-231. doi: 10.1007/s40618-020-01350-1.
26. Sex-derived attributes contributing to SARS-CoV-2 mortality / N. Chanana, T. Palmo, K. Sharma [et al.] // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. - 2020. - Vol. 319, № 3. - P. E562-E567. doi: 10.1152/ajpendo.00295.2020.

References:

1. Raza HA, Sen P, Bhatti OA, Gupta L. (2021). Sex hormones, autoimmunity and gender disparity in COVID-19. *Rheumatol Int*. 41(8):1375-1386. doi: 10.1007/s00296-021-04873-9.
2. Paschou SA, Psaltopoulou T, Halvatsiotis P, Raptis A, Vlachopoulos CV, Dimopoulos MA. (2022). Gender differences in COVID-19. *Maturitas*. 161:72-73. doi: 10.1016/j.maturitas.2022.03.004.
3. Cappadona C, Rimoldi V, Paraboschi EM, Asselta R. (2023). Genetic susceptibility to severe COVID-19. *Infect Genet Evol*. 110:105426. doi: 10.1016/j.meegid.2023.105426.
4. Wambier CG, Goren A, Vaño-Galván S, Ramos PM, Ossimetha A, Nau G, Herrera S, McCoy J. (2020) Androgen sensitivity gateway to COVID-19 disease severity. *Drug Dev Res*. 81(7):771-776. doi: 10.1002/ddr.21688.
5. Alwani M, Yassin A, Al-Zoubi RM, Aboumarzouk OM, Nettleship J, Kelly D, Al-Qudimat AR, Shabsigh R. (2021). Sex-based differences in severity and mortality in COVID-19. *Rev Med Virol*. 31(6):e2223. doi: 10.1002/rmv.2223. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33646622; PMCID: PMC8014761.

6. Wambier CG, Goren A. (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection is likely to be androgen mediated. *J Am Acad Dermatol.* 83(1):308-309. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.032.
7. Bukowska A, Spiller L, Wolke C, Lendeckel U, Weinert S, Hoffmann J, Bornfleth P, Kutschka I, Gardemann A, Isermann B, Goette A. (2017). Protective regulation of the ACE2/ACE gene expression by estrogen in human atrial tissue from elderly men. *Exp Biol Med (Maywood).* 242(14):1412-1423. doi: 10.1177/1535370217718808.
8. Bechmann N, Barthel A, Schedl A, Herzig S, Varga Z, Gebhard C, Mayr M, Hantel C, Beuschlein F, Wolfrum C, Perakakis N, Poston L, Andoniadou CL, Siow R, Gainetdinov RR, Dotan A, Shoenfeld Y, Mingrone G, Bornstein SR. (2022). Sexual dimorphism in COVID-19: potential clinical and public health implications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 10(3):221-230. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00346-6.
9. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* Apr 16;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
10. Baran-Gale J, Purvis JE, Sethupathy P. (2016). An integrative transcriptomics approach identifies miR-503 as a candidate master regulator of the estrogen response in MCF-7 breast cancer cells. *RNA.* 22(10):1592-603. doi: 10.1261/rna.056895.116.
11. Lemes RMR, Costa AJ, Bartolomeo CS, Bassani TB, Nishino MS, Pereira GJDS, Smaili SS, Maciel RMB, Braconi CT, da Cruz EF, Ramirez AL, Maricatto JT, Janini LMR, Prado CM, Stilhano RS, Ureshino RP. (2021). 17 β -estradiol reduces SARS-CoV-2 infection in vitro. *Physiol Rep.* 9(2):e14707. doi: 10.14814/phy2.14707.
12. Thorne LG, Reuschl AK, Zuliani-Alvarez L, Whelan MVX, Turner J, Noursadeghi M, Jolly C, Towers GJ. (2021). SARS-CoV-2 sensing by RIG-I and MDA5 links epithelial infection to macrophage inflammation. *EMBO J.* 40(15):e107826. doi: 10.15252/embj.2021107826.
13. Schurz H, Salie M, Tromp G, Hoal EG, Kinnear CJ, Möller M. (2019). The X chromosome and sex-specific effects in infectious disease susceptibility. *Hum Genomics.* 13(1):2. doi: 10.1186/s40246-018-0185-z.
14. Bouayad A. (2020). Innate immune evasion by SARS-CoV-2: Comparison with SARS-CoV. *Rev Med Virol.* 30(6):1-9. doi: 10.1002/rmv.2135.
15. Hariharan A, Hakeem AR, Radhakrishnan S, Reddy MS, Rela M. (2021). The role and therapeutic potential of NF-kappa-B pathway in severe COVID-19 patients. *Inflammopharmacology.* 29(1):91-100. doi: 10.1007/s10787-020-00773-9. Epub 2020 Nov 7.
16. Sund M, Fonseca-Rodríguez O, Josefsson A, Welen K, Fors Connolly AM. (2022). Association between pharmaceutical modulation of oestrogen in postmenopausal women in Sweden and death due to COVID-19: a cohort study. *BMJ Open.* 12(2):e053032. doi: 10.1136/bmjopen-2021-053032.
17. Channappanavar R, Fett C, Mack M, Ten Eyck PP, Meyerholz DK, Perlman S. (2017). Sex-based differences in susceptibility to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Immunol.* 198(10):4046–53. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601896>.
18. Huang B, Cai Y, Li N, Li K, Wang Z, Li L, Wu L, Zhu M, Li J, Wang Z, Wu M, Li W, Wu W, Zhang L, Xia X, Wang S, Chen H, Wang Q. (2021). Sex-based clinical and immunological differences in COVID-19. *BMC Infect Dis.* 21(1):647. doi: 10.1186/s12879-021-06313-2.
19. Rastrelli G, Di Stasi V, Inglese F, Beccaria M, Garuti M, Di Costanzo D, Spreafico F, Greco GF, Cervi G, Pecoriello A, Magini A, Todisco T, Cipriani S, Maseroli E, Corona G, Salonia A, Lenzi A, Maggi M, De Donno G, Vignozzi L. (2021). Low testosterone levels predict clinical adverse outcomes in SARS-CoV-2 pneumonia patients. *Andrology.* 9(1):88-98. doi: 10.1111/andr.12821.

20. Montopoli M, Zumerle S, Vettor R, Rugge M, Zorzi M, Catapano CV, Carbone GM, Cavalli A, Pagano F, Ragazzi E, Prayer-Galetti T, Alimonti A. (2020). Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (N = 4532). *Ann Oncol*. Aug;31(8):1040-1045. doi: 10.1016/j.annonc.2020.04.479.
21. Grubić Kezele T. (2020). Androgen-driven COVID-19 infection - is testosterone an enemy or a friend? *Horm Mol Biol Clin Investig*. Jun 29;41(2). doi: 10.1515/hmbci-2020-0027.
22. Hussain AN, Hussain F, Hashmi SK. (2020). Role of testosterone in COVID-19 patients - A double-edged sword? *Med Hypotheses*. 144:110287. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110287.
23. Pozzilli P, Lenzi A. (2020). Commentary: Testosterone, a key hormone in the context of COVID-19 pandemic. *Metabolism*. 108:154252. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154252.
24. Dutta S, Sengupta P. (2021). SARS-CoV-2 and male infertility: possible multifaceted pathology. *Reprod Sci*.28(1):23-26. doi: 10.1007/s43032-020-00261-z.
25. Sansone A, Mollaioli D, Ciocca G, Limoncin E, Colonnello E, Vena W, Jannini EA. (2021). Addressing male sexual and reproductive health in the wake of COVID-19 outbreak. *J Endocrinol Invest*. 44(2):223-231. doi: 10.1007/s40618-020-01350-1.
26. Chanana N, Palmo T, Sharma K, Kumar R, Graham BB, Pasha Q. (2020). Sex-derived attributes contributing to SARS-CoV-2 mortality. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 319(3):E562-E567. doi: 10.1152/ajpendo.00295.2020.