КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-9-39-42

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ АНТИАНДРОГЕННОЙ ТЕРАПИИ COVID-19

Н. В. Кудряшов[1, 2,*], **М. В. Устинова**[3]

Гендерная теория патогенеза COVID-19 объясняет более тяжелое течение и высокие показатели смертности у мужчин, что согласуется с патогенезом других вирусных заболеваний. Андрогенные гормоны могут играть критическую роль в проникновении вируса в клетку, формировании иммунного ответа и воспаления. Установлено, что пациенты с раком предстательной железы, получавшие андроген-депривационную терапию, имели значительно меньший риск инфицирования SARS-Cov-2, по сравнению с больными другими формами рака и пациентами без сопутствующих онкологических заболеваний. Эти данные могут послужить теоретическим обоснованием оценки клинической эффективности антиандрогенных средств для профилактики и лечения COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; антиандрогенные средства; нейтрофильные ловушки; система комплемента.

COVID-19 (coronavirus disease 2019) — вирусная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-Cov-2, которая может протекать в форме острой респираторной вирусной инфекции легкого, среднего или тяжелого течения [11], также зарегистрированы случаи бессимптомного носительства [36]. Полагают, что летальный исход при тяжелых формах COVID-19 обусловлен, главным образом, возрастом больных и наличием сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение и заболеваниями дыхательной системы [30].

Результаты нескольких эпидемиологических исследований свидетельствуют также о влиянии гендерного фактора на тяжесть и исход COVID-19 [9, 27, 33]. В частности, в исследовании Y. Shi, et al. [27], которое включало 487 случаев COVID-19 за пределами Ухани, были проанализированы потенциальные факторы риска, ассоциированные с тяжелым течением заболевания. Установлено, что, наряду с артериальной гипертензией и возрастом, мужской пол также являлся независимым фактором тяжелого течения COVID-19 [27]. В другом исследовании, включавшем 1099 пациентов с COVID-19 из 552 больниц Китая, общее количество пациентов-мужчин составило 58,1 %, а среди 67 тяжелых больных — 67 % [9]. В исследовании A. Borghesi, et al. [2] было проведено рентгенологическое обследование грудной клетки у 783 пациентов с COVID-19 из Италии (532 мужчин и 251 женщина). Установлено, что в возрастной группе от 50 до 79 лет рентгенологические признаки более тяжелых поражений легочной ткани достоверно чаще встречались у мужчин, чем у женщин. Аналогичные показатели у женщин были выявлены, главным образом, в возрастной группе 80 лет и старше. Основным ограничением интерпретации данных результатов является в два раза большее количество обследованных пациентов мужского пола.

Современные эпидемиологические данные также свидетельствуют о более высоком показателе смертности у мужчин с COVID-19 [28]. Так, в работе E. P. Scully, et al. [25] были проанализированы эпидемиологические данные из 38 стран, которые представили их с учетом пола. В ходе исследования было установлено, что коэффициент летальности у мужчин в этих странах был в 1,7 раза выше ($p < 0,0001$), чем у женщин. С возрастом было отмечено повышение риска смертности для представителей обоих полов, однако во всех возрастных группах старше 30 лет риск летального исхода у мужчин был значительно выше, чем у женщин ($p < 0,05$). Результаты этого исследования согласуются с ранее опубликованными данными [4, 6, 28]. Согласно отчёту Национального института здоровья Италии (от 23 апреля 2020 г.), из 23188 случаев смерти от COVID-19 примерно 70 % приходилось на мужчин. Показатели смертности от COVID-19 в США также были в 1,5 раза выше у мужчин [25]. Аналогичные тенденции были отмечены в Китае и Южной Корее [4, 6]. Кроме того, в эпидемиологических исследованиях отмечают более низкую частоту и тяжесть

[1] ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
[2] ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В. В. Закусова”, Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8.
[3] ФГБУ “НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева” Минздрава России, Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1.
* e-mail: kunvi@mail.ru

COVID-19 у детей в возрасте до 14 – 15 лет, среди которых порядка 60 % составляли пациенты мужского пола [9, 16, 21, 34].

На основании анализа результатов представленных выше эпидемиологических исследований была сформулирована теория зависимого от андрогенов патогенеза COVID-19 [33]. Влияние андрогенов на развитие патологического процесса при COVID-19 можно проследить на нескольких стадиях: (1) проникновение вируса в клетку хозяина; (2) развитие воспалительного и иммунного ответов.

Проникновение вируса в клетку. Экспрессия генов трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2) в клетках предстательной железы активируется андрогенными гормонами. Известно, что помимо предстательной железы, TMPRSS2 локализована в тканях легких, бронхов, эпителии верхних дыхательных путей, энтероцитах кишечника и некоторых клетках других органов и тканей, где была обнаружена ко-экспрессия TMPRSS2 с АПФ-2 [12, 29]. Полагают, что TMPRSS2, наряду с АПФ-2, играет важную роль в проникновении SARS-Cov-2 внутрь клетки [12], осуществляя прайминг S-белка SARS-Cov-2 [12, 17]. Кроме того, существуют доказательства аналогичной функции TMPRSS2 для SARS-Cov-1, вирусов гриппа А и В [8].

Таким образом, тестостерон может способствовать проникновению вируса в клетки, а ингибирование образования активных форм тестостерона или блокада его рецепторов могут нарушать этот процесс.

Воспалительный и иммунный ответы. Половые гормоны модулируют иммунный и воспалительный ответы [13, 14]. В экспериментальных исследованиях были получены доказательства полового диморфизма в иммунном и воспалительном ответе при моделировании обширных травм, кровотечений и сепсиса у грызунов [13]. Установлено, что андрогены оказывают иммуномодулирующее действие, влияя на синтез и высвобождение цитокинов. Андрогены могут повышать количество циркулирующих нейтрофилов, продукцию ИЛ-1α, ИЛ-10, ИЛ-2 и трансформирующего фактора роста β (TGFβ) иммунными клетками, а также снижать выработку антител в ответ на вирусную инфекцию [13]. В частности, тестостерон обладает иммуносупрессивным действием: подавляет активность макрофагов, снижает хемотаксис нейтрофилов в очаге воспаления. При этом тестостерон способствует миграции нейтрофилов в очаг воспаления и секреции нейтрофилами большого количества провоспалительных цитокинов — ИЛ-1, фактора некроза опухолей-α (ФНО-α), что обусловливает более тяжелое течение системных воспалительных реакций [32]. Важным компонентом иммуносупрессивного действия тестостерона является подавление активности B-лимфоцитов. В частности, тестостерон способен активировать TGFβ, который, в свою очередь, подавляет синтез ИЛ-7, необходимого для дифференцировки B-лимфоцитов и продукции антител [32].

В ряде экспериментальных исследований была продемонстрирована способность финастерида, ингибитора 5α-редуктазы, модулировать посттравматический иммунный и воспалительный ответы у грызунов [7, 20, 35]. На модели геморрагического шока с последующим восстановлением ОЦЖ раствором Рингера, предварительное введение финастерида предотвращало повышение уровня цитокинов в плазме (ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-10, моноцитарного хемоатрактантного белка, макрофагального белка воспаления, кератиноцитарного хемокина), нейтрофильную инфильтрацию и отёк легких. Перечисленные эффекты финастерида сопровождались снижением уровня дигидротестостерона, повышением 17β-эстрадиола и были устранены антагонистами эстрогеновых рецепторов [7]. Предполагают, что ингибирование 5α-редуктазы способствовало превращению тестостерона в 17β-эстрадиол, повышение уровня которого с одновременным нарушением образования дигидротестостерона, по-видимому, опосредовало перечисленные эффекты [7]. В работе C. Zeckey, et al. [35] финастерид вводили мышам после моделирования геморрагического шока и сепсиса полибактериальной природы, что также сопровождалось уменьшением секреции провоспалительных цитокинов альвеолярными макрофагами, снижением концентрации моноцитарного хемоатрактантного белка и макрофагального белка воспаления в тканях легких, а также повышением концентрации эстрадиола в плазме. Аналогичные результаты были получены C. Neunaber, et al. [20].

Тем не менее существуют определенные ограничения для экстраполяции представленных экспериментальных данных на COVID-19. Во-первых, воспалительный и иммунный ответы при бактериальной и вирусной инфекциях имеют свои особенности. Во-вторых, дегидротестостерон, образование которого нарушают ингибиторы 5α-редуктазы, принимает участие в эмбриональном развитии альвеолоцитов 2 типа, которые продуцируют сурфактант [10]. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о корреляции между полиморфизмом генов андрогенных рецепторов (АР) и нарушением нормального развития альвеол [10]. Это согласуется с данными о том, что новорожденные мужского пола подвержены более частому развитию острого респираторного дистресс-синдрома, который плохо поддается терапии глюкокортикоидами, по сравнению с новорожденными женского пола [3]. Некоторые авторы полагают, что функциональная активность 5α-редуктазы необходима для восстановления альвеол после воспалительных заболеваний, а применение ингибиторов 5α-редуктазы, финастерида или дутастерида, может способствовать более тяжелому течению COVID-19 [1]. Данное предположение вступает в противоречие с андрогенной теорией патогенеза COVID-19. Таким образом, необходимо: (1) провести ретроспективное исследование, которое позволит оценить течение и исход COVID-19 у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), которые принимали ингибиторы 5α-редуктазы в сравнении с контрольной группой; (2) оценить эффекты ингибиторов 5α-редуктазы на экспериментальных моделях этой вирусной инфекции; (3) оценить клиническую эффективность ингибиторов 5α-редуктазы в качестве вспомогательной терапии COVID-19. В настоящее время инициировано рандомизированное двойное-слепое клиническое исследование эффективности дутастерида, ингибитора 5α-редуктазы, в комбинации с ивермектином и азитромицином в терапии COVID-19 (ClinicalTrials.gov, NCT04446429) у мужчин (от 50 лет) с андрогенной алопецией и подтвержденным диагнозом COVID-19.

В патогенезе COVID-19 важную роль может играть гиперактивация системы комплемента [23] и запуск каскада коагуляции в микроциркуляторном русле легких, что провоцирует активное образование микротромбов и снижает процесс оксигенации [22]. Ранее ряд исследователей отмечали важность коморбидности пациентов и возраст. Однако за последние месяцы все чаще встречаются сообщения, свидетельствующие о фульминантных течениях короновирусной инфекции у пациентов моложе 35 лет, которые не имеют хронических заболеваний сердечно-сосудистой и эндокринной систем [5]. В связи с этим остается открытым вопрос, связан ли факт гиперактивации систем гемостаза и комплемента с прямым цитотоксическим действием вируса или же является индивидуальной восприимчивостью отдельных пациентов. Как уже было отмечено, тестостерон способствует миграции и активации нейтрофилов в очаг воспаления, что может приводить к образованию нейтрофильных ловушек, способных активировать альтернативный путь комплемента и повреждать сосудистый эндотелий микроциркуляторного звена [26]. Теоретически этот процесс может быть подавлен антиандрогенными средствами, что будет способствовать прямому влиянию антиандрогенной терапии на тяжесть течения COVID-19.

Антиандрогенные средства. Андроген-депривационная терапия, которая включает антагонисты АР и ингибиторы синтеза тестостерона, приводит к снижению уровней TMPRSS2 [18]. В работе M. Montopoli, et al. [18] было показано, что пациенты с раком предстательной железы, получавшие андроген-депривационную терапию, имели значительно меньший риск инфицирования SARS-Cov-2 по сравнению с больными другими формами рака или пациентами без сопутствующих онкологических заболеваний. Таким образом, активация экспрессии TMPRSS2 андрогенами может способствовать более тяжелому течению COVID-19 у мужчин [33], в то время как блокада АР, ингибирование биосинтеза активного тестостерона может уменьшать способность вируса проникать в клетки хозяина и, следовательно, может быть рассмотрена в качестве профилактики или вспомогательной терапии COVID-19. Основными ограничениями применения антиандрогенных средств могут служить серьезные побочные эффекты: нарушение углеводного и жирового обменов, повышение рисков перелома костей и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, сексуальные нарушения, депрессия [19, 24, 31]. С другой стороны, применение антиандрогенных средств при COVID-19, в отличие от лекарственной терапии рака предстательной железы, ДГПЖ или андрогенной алопеции, по-видимому, требует значительно меньшей продолжительности курса лечения. Кроме того, вопрос эффективной дозы также остается открытым. Более короткая продолжительность применения и адекватный режим дозирования антиандрогенных средств, для профилактики или лечения COVID-19, должны минимизировать риски тяжелых побочных эффектов. Однако для определения этих параметров необходимо проведение соответствующих клинических исследований.

Анонсировано несколько таких клинических исследований: рандомизированное открытое исследование для определения эффективности бикалутамида, антагониста АР, в качестве вспомогательной терапии COVID-19 (ClinicalTrials.gov, NCT04374279) и рандомизированное мультицентровое плацебо-контролируемое исследование влияния дегареликса, антагониста гонадолиберина, на исход COVID-19 у пациентов-мужчин без сопутствующих хронических заболеваний (ClinicalTrials.gov, NCT04397718).

Тяжесть течения и исход системных воспалительных реакций, включая вирусные инфекции, могут зависеть от гендерных особенностей. Андрогенная концепция патогенеза COVID-19 [33] объясняет высокие риски тяжелого течения и показатели смертности у пациентов мужского пола. Андрогены могут играть определенную роль в проникновении вируса SARS-Cov-2 в клетку, а также влиять на развитие воспалительного и иммунного ответов. Пациенты, получавшие андроген-депривационную терапию, имели значительно меньший риск инфицирования SARS-Cov-2. Эти данные формируют теоретическое обоснование возможной эффективности антиандрогенных средств для профилактики и лечения COVID-19 у пациентов мужского пола с высоким риском.

ЛИТЕРАТУРА

1. J. Adamowicz, K. Juszczak, T. Drewa, *Med. Hypotheses*, **140**, 109751 (2020); doi: 10.1016/j.mehy.2020.109751.
2. A. Borghesi, A. Zigliani, R. Masciullo, et al., *Radiol. Med.*, 1 – 4 (2020); doi: 10.1007/s11547-020-01202-1.
3. C. M. Brown, Q. Xu, N. Okhubo, et al., *Endocrinology*, **148**(7), 3383 – 3390 (2007); doi: 10.1210/en.2006-1200.

4. T. Chen, D. Wu, H. Chen, et al., *BMJ*, **368**, m1091 (2020); doi: 10.1136/bmj.m1091.
5. J. M. Connors, J. H. Levy, *Blood*, **135**(23), 2033 – 2040 (2020); doi: 10.1182/blood.2020006000.
6. J. P. Dudley, N. T. Lee, *Clin. Infect. Dis.*, (2020); doi: 10.1093/cid/ciaa354.
7. M. Frink, Y. C. Hsieh, S. Hu, et al., *Ann. Surg.*, **246**(5), 836 – 843 (2007); doi: 10.1097/SLA.0b013e318158fca0.
8. I. Glowacka, S. Bertram, M. A. Muller, et al., *J. Virol.*, **85**(9), 4122 – 4134 (2011); doi: 10.1128/JVI.02232-10.
9. W.-J. Guan, Z.-Y. Ni, Y. Hu, et al., *N. Engl. J. Med.*, **382**(18), 1708 – 1720 (2020); doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
10. M. R. Gubbels Bupp, T. N. Jorgensen, *Front. Immunol.*, **9**, 794 (2018); doi: 10.3389/fimmu.2018.00794.
11. D. L. Heymann, N. Shindo, W. H. O. Scientific, H. Technical Advisory Group for Infectious, *Lancet*, **395**(10224), 542 – 45 (2020); doi: 10.1016/S0140-6736(20)30374-3.
12. M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder, et al., *Cell*, **181**(2), 271 – 280, e278 (2020); doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
13. S. L. Klein, K. L. Flanagan, *Nat. Rev. Immunol.*, **16**(10), 626 – 638 (2016); doi: 10.1038/nri.2016.90.
14. S. Kovats, *Cell Immunol.*, **294**(2), 63 – 69 (2015); doi: 10.1016/j.cellimm.2015.01.018.
15. J. J. Lai, K. P. Lai, W. Zeng, et al., *Am. J. Pathol.*, **181**(5), 1504 – 1512 (2012); doI: 10.1016/j.ajpath.2012.07.008.
16. X. Lu, L. Zhang, H. Du, et al., *N. Engl. J. Med.*, **382**(17), 1663 – 1665 (2020); doi: 10.1056/NEJMc2005073.
17. S. Matsuyama, N. Nao, K. Shirato, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **117**(13), 7001 – 7003 (2020); doi: 10.1073/pnas.2002589117.
18. M. Montopoli, S. Zumerle, R. Vettor, et al., *Annals Oncol.*, doi: 10.1016/j.annonc.2020.04.479.
19. V. Mysore, *Indian Dermatol. Online J.*, **3**(1), 62 – 65 (2012); doi: 10.4103/2229 – 5178.93496.
20. C. Neunaber, Y. Angela, S. Safi, et al., *Cytokine*, **74**(1), 123 – 129 (2015); doi: 10.1016/j.cyto.2015.03.018.
21. H. Qiu, J. Wu, L. Hong, et al., *Lancet Infect. Dis.*, 1 – 8 (2020); doi: 10.1016/S1473-3099(20)30198-5.
22. D. Ricklin, D. B. Cines, *Blood*, **122**(12), 1997 – 1999 (2013); doi: 10.1182/blood-2013-07-512707.
23. A. M. Risitano, D. C. Mastellos, M. Huber-Lang, et al., *Nat. Rev. Immunol.*, **20**(6), 343 – 344 (2020); doi: 10.1038/s41577-020-0320-7.
24. P. J. Saylor, M. R. Smith, *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, **8**(2), 211 – 223 (2010); doi: 10.6004/jnccn.2010.0014.
25. E. P. Scully, J. Haverfield, R.L. Ursin, et al., *Nat. Rev. Immunol.*, (2020); doi: 10.1038/s41577-020-0348-8.
26. E. G. Seaby, R. D. Gilbert, *Pediatr. Nephrol.*, **33**(9), 1489 – 1500 (2018); doi: 10.1007/s00467-017-3803-4.
27. Y. Shi, X. Yu, H. Zhao, et al., *Crit. Care*, **24**(1), 108 (2020); doi: 10.1186/s13054-020-2833-7.
28. P. A. Spagnolo, J. E. Manson, H. Joffe, *Annals Int. Med. (2020); doi: 10.7326/m20 – 1941.*
29. W. Sungnak, N. Huang, C. Becavin, et al., *Nat. Med.*, **26**(5), 681 – 687 (2020); doi: 10.1038/s4159-020-0868-6.
30. C. C.-R. Team, *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.*, **69**(12), 343 – 346 (2020); doi: 10.15585/mmwr.mm6912e2.
31. A. M. Traish, *Fertil. Steril.*, **113**(1), 21 – 50 (2020); doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.11.030.
32. A. Trigunaite, J. Dimo, T. N. Jorgensen, *Cell Immunol.*, **294**(2), 87 – 94 (2015); doi: 10.1016/j.cellimm.2015.02.004.
33. C. Wambier, A. Goren, *J. Am. Acad. Dermatol.*, J. pre-proof (2020); doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.032.
34. Z. Wu, J. M. McGoogan, *JAMA* (2020); doi: 10.1001/jama.2020.2648.
35. C. Zeckey, H. Andruszkow, C. Neunaber, et al., *Cytokine*, **56**(2), 305 – 311 (2011); doi: 10.1016/j.cyto.2011.06.013.
36. X. Pan, D. Chen, Y. Xia, et al., *Lancet Infect. Dis.*, **20**(4), 410 – 411 (2020); doi: 10.1016/S1473-3099(20)30114-6.

Поступила 10.09.20

THEORETICAL FOUNDATIONS OF THE ANTIANDROGEN THERAPY OF COVID-19

N. V. Kudryashov[1,2*] and M. V. Ustinova[3]

[1] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), ul. Trubetskaya 8/2, Moscow 119991 Russia

[2] V.V. Zakusov State Research Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Baltiiskaya 8, Moscow, 125315 Russia

[3] Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, ul. Samory Mashela 1, Moscow, 117997 Russia

* e-mail: kunvi@mail.ru

The androgenic theory of COVID-19 pathogenesis explains the more severity of illness and higher mortality rate in men, which is consistent with the pathogenesis of other viral diseases. Androgenic hormones can play a critical role in the viral entry, the development of the immune response and inflammation. It is established that patients with prostate cancer who received androgen-deprivation therapy have a significantly lower risk of SARS-Cov-2 infection compared to non-cancer patients. These data can provide theoretical foundations for assessment of the clinical efficacy of antiandrogenic drugs used in the prevention and treatment of COVID-19.

Keywords: COVID-19; antiandrogen drugs; neutrophil extracellular traps; complement system.