

УДК "COVID-19":616-055.1/.:2612.018:57.015.3

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-86-120-128

РОЛЬ ЭСТРОГЕНОВ В ТЕЧЕНИИ И ИСХОДАХ COVID-19 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛОВОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ БОЛЬНЫХ

И.В.Довжикова, И.А.Андриевская, К.С.Лязгиан

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

РЕЗЮМЕ. Введение. Во время пандемии COVID-19 были обнаружены половые различия в клиническом течении и исходах заболевания. **Цель.** Обобщение сведений о механизмах, лежащих в основе половых различий при COVID-19 с акцентом на роль эстрогенов. **Материалы и методы.** Проведено исследование с использованием различных баз данных до сентября 2022 года по ключевым словам «эстрогены» и «COVID-19». Все статьи были опубликованы на английском языке. **Результаты.** В обзоре обсуждено участие эстрогенов в реализации иммунного ответа при вирусной инфекции. Отдельные разделы статьи посвящены влиянию женских половых гормонов на коагуляцию, воспалительные процессы и ренин-ангиотензиновую систему. **Заключение.** В конце работы делается вывод о большом потенциале будущих исследований по расшифровке влияния гормонов на физиологию человека для объяснения гетерогенности патогенных реакций человека и планирования стратегии лечения вирусных инфекций.

Ключевые слова: COVID-19, эстрогены, половые различия.

COVID-19 AND SEX DIFFERENCES: ROLE OF ESTROGEN

I.V.Dovzhikova, I.A.Andrievskaya, K.S.Lyazgiyan

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. Sex differences in the course and outcomes of the disease were found during the COVID-19 pandemic. **Aim.** To summarize the knowledge about the mechanisms underlying sex differences in COVID-19, with a focus on the role of estrogen. **Materials and methods.** We conducted a study using various databases until September 2022 for the keywords “estrogen” and “COVID-19”. All articles were published in English. **Results.** The review discusses the involvement of estrogen in the implementation of the immune response in viral infection. Individual paragraphs of the article are devoted to the effect of female sex hormones on coagulation, inflammation, and the renin-angiotensin system. **Conclusion.** At the end of the paper, it is concluded that there is great potential for future work deciphering hormonal effects on human physiology to explain the heterogeneity in pathogenic responses and may facilitate the development of more effective and personalized interventions.

Key words: COVID-19, estrogens, sex differences.

Коронавирусная инфекция (COVID-19) вызывается новым коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2). Мужчины и женщины были одинаково подвержены риску заражения, однако, у первых, независимо от возраста, чаще развивалась тяжелая форма болезни [1, 2]. Кроме этого, официальные источники сообщают, что, несмотря на одинако-

вый процент подтвержденных случаев заболевания среди мужчин и женщин, на каждые 15 удостоверенных случаев смерти от COVID-19 мужчин приходится только 10 среди женщин [2, 3]. Эти данные говорят о важности учёта пола в исследованиях для борьбы с пандемией SARS-CoV-2. Факторы, опосредующие восприимчивость к SARS-CoV-2, его передачу, течение и

Контактная информация

Инна Викторовна Довжикова, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: dov_kova100@rambler.ru

Correspondence should be addressed to

Inna V. Dovzhikova, PhD, DSc (Biol.), Leading Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: dov_kova100@rambler.ru

Для цитирования:

Довжикова И.В., Андриевская И.А., Лязгиан К.С. Роль эстрогенов в течении и исходах COVID-19 в зависимости от половой принадлежности больных // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.86. С.120–128. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-86-120-128

For citation:

Dovzhikova I.V., Andrievskaya I.A., Lyazgiyan K.S. COVID-19 and sex differences: role of estrogen. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (86):120–128 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-86-120-128

исходы заболевания, все еще находятся в стадии изучения. Есть много способов, которыми пол может оказывать влияние на статистику COVID-19. Они включают гендерно-специфические, такие как распространенность курения и других сопутствующих заболеваний, социальное поведение. Однако, на наш взгляд, данные факторы перекрываются биологическими различиями. Настоящий обзор будет посвящён рассмотрению некоторых из основных механизмов, лежащих в основе половых различий при COVID-19 с акцентом на регулирующем действии женских половых гормонов – эстрогенов.

Половые хромосомы

Одним из возможных объяснений преимущества женского пола в период пандемии COVID-19 является наличие двух X-хромосом, которые определяют не только половую детерминацию, но и количественную экспрессию функциональных генов. Несмотря на то, что одна из них является транскрипционно молчащей, некоторые гены избегают инактивации [4]. Как например, ген ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) – рецептора SARS-CoV-2 [4, 5]. Повышенная экспрессия ACE2 у женщин может уравновешивать подавление фермента при коронавирусной инфекции и, следовательно, защищать от гиперактивности ренин-ангиотензиновой системы (RAS).

Кроме этого, женщины обычно имеют более сильный иммунный ответ, так как X-хромосома содержит большой набор генов, отвечающих за иммунитет [6, 7]. За связь с врожденным и адаптивным иммунитетом ответственны гены Toll-подобных рецепторов 7 и 8, а также гены, контролирующие активность В и Т клеток, включая FOXP3 и множество цитокинов [6, 8].

Кроме этого, большое значение для понимания различных последствий COVID-19 может иметь распределение полиморфизмов генов, функционально связанных с инфекцией SARS-CoV-2. Недавний полногеномный ассоциативный анализ позволил выявить гены, которые сегрегируют со смертностью от COVID-19 [9–11].

Генетические факторы играют важную роль в исходах COVID-19, а половые гормоны являются важными медиаторами этой генетической регуляции.

Эстрогены и их сигнальные механизмы

Эстрогены являются основными женскими половыми стероидами, необходимыми для полового развития и функционирования репродуктивной системы. Основой для их образования является холестерин, процесс синтеза осуществляется в три стадии [12]. Три основных эстрогена: эстрон, эстрадиол и эстриол продуцируются стероидогенными клетками яичника, плаценты, жировой ткани и так далее. Самой высокой эстрогенной активностью обладает эстрадиол.

Известно, что половые стероидные гормоны осуществляют свои клеточные и молекулярные эффекты

посредством геномной и негеномной активации ядерных и ассоциированных с мембраной рецепторов [13]. Эстрогены, связывающиеся со своими рецепторами (ER) в ядре для активирования или репрессирования специфических генов, действуют по классическому механизму. Эффекты эстрогенов, которые происходят слишком быстро, чтобы быть обусловленными активацией синтеза РНК и белка, считаются негеномными. Негеномный путь включает взаимодействие между эстрогенами и рецепторами, ассоциированными с плазматической мембраной, эндоплазматическим ретикулумом или ионными каналами, которое запускает внутриклеточные сигнальные каскады реакций. Существует множество дополнительных факторов, таких как пол, возраст, типы эффекторных клеток, характер экспрессии рецепторов, продолжительность воздействия и перекрестные помехи между половыми стероидами, которые влияют на передачу сигналов и общий результирующий эффект [14–16].

Эстрогены и иммунитет

Хорошо известно, что существуют различия между полами в иммунных реакциях, причем у женщин врожденный и адаптивный иммунный ответ лучше, чем у мужчин. Такие расхождения являются результатом генетических и гормональных различий. Их хорошо иллюстрирует тот факт, что в промоторах генов иммунной системы находятся определенные последовательности нуклеотидов ДНК регуляторного участка генов-мишеней, называемые эстроген-чувствительными элементами (или элементы ответа на эстрогены) [17]. Эстрогены регулируют как врожденный, так и адаптивный ответ. Они могут модулировать дифференцировку, генетическое программирование и продолжительность жизни всех иммунных клеток, включая нейтрофилы, макрофаги, дендритные клетки и естественные киллеры, поскольку на всех этих клетках есть ER [18, 19].

Эффекты эстрогенов на врожденные иммунные ответы, которые опосредованы моноцитами и макрофагами, в значительной степени репрессивны. Они также подавляют цитотоксичность естественных киллеров [20, 21].

Одним из способов воздействия на адаптивный иммунитет является влияние эстрогенов на количество циркулирующих антител. Неоднократно демонстрировалась корреляция эстрогенов с повышенным уровнем антител, в том числе и после вакцинации [22, 23]. Антитела, вырабатываемые В-клетками, составляют лишь часть адаптивного иммунного ответа, другой тип клеток, ответственных за долговременный иммунитет представляют Т-клетки. Несмотря на то, что уровень экспрессии ER на Т-лимфоцитах ниже, чем на В-клетках, эстрогены оказывают сильное влияние на их развитие, пролиферацию и регуляцию [16, 22, 24]. Они ингибируют продукцию Th1-опосредованных провоспалительных цитокинов и стимулируют образование

Th2-опосредованных противовоспалительных цитокинов [25]. Таким образом, эстрогены способствуют развитию иммунного ответа типа 2, необходимого для элиминации вируса и восстановления поврежденных тканей [26].

Эстрогены и воспаление

COVID-19 связан с интенсивным воспалением и повышением уровней воспалительных биомаркеров и цитокинов. Сообщается, что мужчины с тяжелым течением заболевания имеют более высокую концентрацию С-реактивного белка, интерлейкина (IL) -2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-16, IL-18, TNF α , более высокую активацию провоспалительных хемокинов CCL14 и CCL23. У больных женского пола с COVID-19 отмечается более сильная активация Т-клеток [27–29]. Примечательно, что у женщин сильный иммунный ответ на вирусные инфекции сегрегирует с более скромным воспалительным ответом на COVID-19. Объясняют данный факт неэффективностью характерного для мужчин раннего противовирусного иммунитета, приводящей к гипертрофической реакции у пациентов мужского пола [22].

Эстрогены играют ключевую роль в регуляции воспаления, контролируя иммунные реакции во многих клетках. Однако, точная роль данных гормонов сложна. Ряд исследователей показывают, что они подавляют воспаление, другие – что способствуют продукции провоспалительных цитокинов. Влияние эстрогенов сильно варьирует в зависимости изучаемого типа клеток, цитокинов и от концентрации [15]. Высокие уровни эстрадиола могут ингибировать выработку провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1, TNF α , CCL2), низкие – стимулировать их продукцию [16, 30].

Эстрогены оказывают противовоспалительное действие, предотвращая миграцию клеток врожденного иммунитета (особенно нейтрофилов и моноцитов) в область воспаления. Они стимулирует продукцию противовоспалительных цитокинов, например, IL-4, IL-10 и интерферона γ [31]. Экспериментально было обнаружено, что активированный рецептор эстрогена- α ингибирует NF- κ B-опосредованный воспалительный ответ и выработку цитокинов в клетках иммунитета (лимфоцитах, макрофагах, нейтрофилах) [30]. Данные результаты могут лечь в основу развития стратегий лечения COVID-19, поскольку уровень гормонов можно скорректировать.

Эстрогены и коагуляция

Физиопатология COVID-19 характеризуется не только обострением воспалительной реакции, но и состоянием гиперкоагуляции. Риск тромбоэмболии у мужчин на протяжении всего жизненного цикла выше, чем у женщин. У женщин же отмечается постепенное увеличение риска во время менопаузы [29, 32, 33].

В настоящее время коагулопатия, связанная с COVID-19, рассматривается как тромбовоспаление,

поскольку она, по-видимому, является результатом не прямого действия вируса, а вторичного по отношению к вирусной инфекции системного воспаления, которому способствует эндотелиопатия и длительный застой [32]. Различные механизмы, включая действие половых гормонов, могут влиять на механизмы коагулопатии и тромбоза при COVID-19.

Половые гормоны непосредственно действуют на активацию тромбоцитов и каскад коагуляции [34]. Данные, собранные на животных-моделях, позволили предположить, что эстрогены снижают агрегационную способность тромбоцитов, тем самым защищая организм от тромбоза [35]. Показано, что эстрадиол оказывает благотворное влияние на женщин, защищая от коагулопатий путем изменения метаболизма Ca²⁺ и повышения уровня NO [20, 36].

Возникает соблазн использовать эстрогены для предотвращения тромбоэмболии при COVID-19. Однако в условиях сверхфизиологических уровней эстрогенов, например при беременности, наблюдается усиление свертывающей функции. Увеличиваются уровни прокоагулянтных факторов, таких как FVII, FIX, FX, FXII, FXIII; снижаются уровни антикоагулянтных факторов, белка S и антитромбина, тем самым изменяя гемостатический баланс в сторону протромботического состояния [32].

Эстрогены и ренин-ангиотензиновая система

RAS необходима для регуляции артериального давления и водно-солевого гомеостаза. Предполагается, что половые различия в RAS являются одним из факторов, определяющих гендерное неравенство COVID-19. Вирионы SARS-CoV-2 используют ACE2 в качестве рецептора клетки-хозяина [37]. ACE2 человека кодируется на X-хромосоме и является важной частью RAS [38]. Он обладает обширными защитными функциями, опосредованными ангиотензином (Ang 1-7), рецептором ангиотензина II типа 2 (AT2) и рецептором Mas (MasR). В результате вирусной инвазии защитный эффект оси ACE2/ Ang 1-7/ MasR/ AT2 утрачивается [28].

Дифференциальная регуляция активности и экспрессии ACE2 у мужчин и женщин может объяснять гендерные различия в тяжести и исходах, связанных с COVID-19. Эстрадиол индуцирует увеличение экспрессии ACE2 и Ang1-7, что дает возможность противодействия пагубным эффектам Ang II при COVID-19 [39, 40]. Эстрогены могут уменьшать соотношение экспрессии ACE и ACE2, повышать уровень экспрессии MasR и AT2. Это подавляет воспалительный процесс и фиброз тканей, а также способствует восстановлению организма [28, 40].

Данные о влиянии эстрогенов на экспрессию мембрано-связанной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2) разнятся, что свидетельствует об ограниченности наших знаний в этой области. По сообщению одних исследователей эстрадиол увеличивал экспрессию

TMPRSS2 на уровне мРНК и белка [20, 41]. Другие авторы установили, что эстрадиол способен ингибировать выработку белка TMPRSS2 [29, 42]. TMPRSS2 необходим для обрезки и активации спайкового белка SARS-CoV-2 для связывания ACE2 и увеличения экспрессии А-дезинтегрина и металлопротеиназы (ADAM), в основном ADAM-17. Последняя может расщеплять эктодомен ACE2 с высвобождением растворимой формы ACE2, способной эффективно нейтрализовать SARS-CoV-2 [29, 43]. Активация ADAM-17 считается событием, дифференцирующим легкую и тяжелую коронавирусную инфекцию [17].

Заключение

Тяжесть и смертность от COVID-19 у мужчин выше по сравнению с женщинами. На основании доступной литературы мы попытались показать, что биологические половые различия в течении и исходах заболевания являются многофакторными. Фундаментальная разница между полами заключается в гормональной среде, причем доминирующую роль здесь играют эстрогены. Они модулируют различные функции орга-

низма, в том числе иммунитет, систему коагуляции, рецепторы проникновения вирусов, что указывает на их решающее значение, дающее преимущество женщинам в условиях COVID-19. Отсутствие полной ясности понимания влияния пола на течение и биомаркеры COVID-19 подчеркивает необходимость дополнительных исследований механизмов, лежащих в основе половых различий для лучшего изучения закономерностей заболевания и планирования стратегии лечения вирусных инфекций.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferretti V.V., Klersy C., Bruno R., Cutti S., Nappi R.E. Men with COVID-19 die. Women survive // *Maturitas*. 2022. Vol.158. P.34-36. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.11.014>
2. Rossato M., Andrisani A., Zabeo E., Di Vincenzo A. Men with COVID-19 die. Women survive...at any age! // *Maturitas*. 2022. Vol.163. P.88. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2022.05.004>
3. The Sex, Gender and COVID-19 Project. Global Health 5050. URL: <https://globalhealth5050.org/the-sex-gender-and-covid-19-project/>
4. Tukiainen T., Villani A.C., Yen A., Rivas M.A., Marshall J.L., Satija R., Aguirre M., Gauthier L., Fleharty M., Kirby A., Cummings B.B., Castel S.E., Karczewski K.J., Aguet F., Byrnes A. et al. Landscape of X chromosome inactivation across human tissues // *Nature*. 2017. Vol.550, Iss.7675. P.244–248. <https://doi.org/10.1038/nature24265>
5. Tipnis S.R., Hooper N.M., Hyde R., Karran E., Christie G., Turner A.J. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase // *J. Biol. Chem*. 2000. Vol. 275, Iss.43. P.33238–33243. <https://doi.org/10.1074/jbc.M002615200>
6. Klein S.L., Flanagan K.L. Sex differences in immune responses // *Nat. Rev. Immunol*. 2016. Vol.16, Iss.10. P.626–638. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.90>
7. Bouman A., Jan Heineman M., Faas M.M. Sex hormones and the immune response in humans // *Hum. Reprod. Update*. 2005. Vol.11, Iss.4. P.411–423. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmi008>
8. Fish E.N. The X-files in immunity: sex-based differences predispose immune responses // *Nat. Rev. Immunol*. 2008. Vol.8, Iss.9. P.737–744. <https://doi.org/10.1038/nri2394>
9. Zhang Z. Genomic biomarker heterogeneities between SARS-CoV-2 and COVID-19 // *Vaccines (Basel)*. 2022. Vol.10, Iss.10. Article number: 1657. <https://doi.org/10.3390/vaccines10101657>
10. Colona V.L., Vasiliou V., Watt J., Novelli G., Reichardt J.K.V. Correction to: Update on human genetic susceptibility to COVID-19: susceptibility to virus and response // *Hum. Genomics*. 2021. Vol.15, Iss.1. Article number: 59. <https://doi.org/10.1186/s40246-021-00360-1>
11. Kousathanas A., Pairo-Castineira E., Rawlik K., Stuckey A., Odhams C.A., Walker S., Russell C.D., Malinauskas T., Wu Y., Millar J., Shen X., Elliott K.S., Griffiths F., Oosthuyzen W., Morrice K., Keating S., Wang B., Rhodes D., Klaric L., Zechner M. et al. Whole-genome sequencing reveals host factors underlying critical COVID-19 // *Nature*. 2022. Vol.607, Iss.7917. P.97–103. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04576-6>
12. Довжикова И.В. Ферменты стероидогенеза (обзор литературы) // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2010. Вып.37. С.60–64. EDN: MXHNDH.
13. Довжикова И.В., Андриевская И.А. Рецепторы эстрогенов (обзор литературы). Часть 1 // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2019. Вып.72. С.120–127. EDN: WDQNKР. https://doi.org/10.12737/article_5d0ad2e5d54867.15780111
14. Cheskis B.J., Greger J.G., Nagpal S., Freedman L.P. Signaling by estrogens // *J. Cell Physiol*. 2007. Vol.213, Iss.3.

P.610–617. <https://doi.org/10.1002/jcp.21253>

15. Ambhore N.S., Kalidhindi R.S.R., Sathish V. Sex-Steroid signaling in lung diseases and inflammation // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2021. Vol.1303. P.243–273. https://doi.org/10.1007/978-3-030-63046-1_14

16. Reyes-García J., Montaña L.M., Carbajal-García A., Wang Y.X. Sex hormones and lung inflammation // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2021. Vol.1304. P.259–321. https://doi.org/10.1007/978-3-030-68748-9_15

17. Viveiros A., Rasmuson J., Vu J., Mulvagh S.L., Yip C.Y.Y., Norris C.M., Oudit G.Y. Sex differences in COVID-19: candidate pathways, genetics of ACE2, and sex hormones // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2021. Vol.320, Iss.1. P.H296–H304. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00755.2020>

18. Fuentes N., Silveyra P. Endocrine regulation of lung disease and inflammation // *Exp. Biol. Med.* (Maywood). 2018. Vol.243, Iss.17–18. P.1313–1322. <https://doi.org/10.1177/1535370218816653>

19. Ghosh S., Klein R.S. Sex drives dimorphic immune responses to viral infections // *J. Immunol.* 2017. Vol.198, Iss.5. P.1782–1790. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601166>

20. Newson L., Manyonda I., Lewis R., Preissner R., Preissner S., Seeland U. Sensitive to Infection but strong in defense-female sex and the power of oestradiol in the COVID-19 Pandemic // *Front. Glob. Womens Health.* 2021. Vol.2. Article number: 651752. <https://doi.org/10.3389/fgwh.2021.651752>

21. Hao S., Zhao J., Zhou J., Zhao S., Hu Y., Hou Y. Modulation of 17beta-estradiol on the number and cytotoxicity of NK cells in vivo related to MCM and activating receptors // *Int. Immunopharmacol.* 2007. Vol.7, Iss.13. P.1765–1775. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2007.09.017>

22. Harding A.T., Heaton N.S. The Impact of estrogens and their receptors on immunity and inflammation during infection // *Cancers (Basel)*. 2022. Vol.14, Iss.4. Article number: 909. <https://doi.org/10.3390/cancers14040909>

23. Potluri T., Fink A.L., Sylvia K.E., Dhakal S., Vermillion M.S., Vom Steeg L., Deshpande S., Narasimhan H., Klein S.L. Age-associated changes in the impact of sex steroids on influenza vaccine responses in males and females // *NPI Vaccines*. 2019. Vol.4. Article number: 29. <https://doi.org/10.1038/s41541-019-0124-6>

24. Phiel K.L., Henderson R.A., Adelman S.J., Elloso M.M. Differential estrogen receptor gene expression in human peripheral blood mononuclear cell populations // *Immunol. Lett.* 2005. Vol.97, Iss.1. P.107–113. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2004.10.007>

25. Breithaupt-Faloppa A.C., Correia C.J., Prado C.M., Stilhano R.S., Ureshino R.P., Moreira L.F.P. 17β-Estradiol, a potential ally to alleviate SARS-CoV-2 infection // *Clinics (Sao Paulo)*. 2020. Vol.75. Article number: e1980. <https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e1980>

26. Lipsa A., Prabhu J.S. Gender disparity in COVID-19: Role of sex steroid hormones // *Asian Pac. J. Trop. Med.* 2021. Vol.14, Iss.1. P.5–9. <https://doi.org/10.4103/1995-7645.304293>

27. Takahashi T., Ellingson M.K., Wong P., Israelow B., Lucas C., Klein J., Silva J., Mao T., Oh J.E., Tokuyama M., Lu P., Venkataraman A., Park A., Liu F., Meir A., Sun J., Wang E.Y., Casanovas-Massana A., Wyllie A.L., Vogels C.B.F., Earnest R., Lapidus S., Ott I.M., Moore A.J., Yale IMPACT Research Team, Shaw A., Fournier J.B., Odio C.D., Farhadian S., Dela Cruz C., Grubaugh N.D., Schulz W.L., Ring A.M., Ko A.I., Omer S.B., Iwasaki A. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcome // *Nature*. 2020. Vol.588, Iss.7837. P.315–320. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2700-3>

28. Haitao T., Vermunt J.V., Abeykoon J., Ghamrawi R., Gunaratne M., Jayachandran M., Narang K., Parashuram S., Suvakov S., Garovic V.D. COVID-19 and sex differences: mechanisms and biomarkers // *Mayo Clin. Proc.* 2020. Vol.95, Iss.10. P.2189–2203. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.07.024>

29. Brandi M.L. Are sex hormones promising candidates to explain sex disparities in the COVID-19 pandemic? // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2022. Vol.23, Iss.2. P.171–183. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09692-8>

30. Al-Lami R.A., Urban R.J., Volpi E., Algburi A.M.A., Baillargeon J. Sex hormones and novel corona virus infectious disease (COVID-19) // *Mayo Clin. Proc.* 2020. Vol.95, Iss.8. P.1710–1714. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.05.013>

31. Mauvais-Jarvis F., Klein S.L., Levin E.R. Estradiol, progesterone, immunomodulation, and COVID-19 outcomes // *Endocrinology*. 2020. Vol.161, Iss.9. Article number: bqaa127. <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa127>

32. Pivonello R., Auriemma R.S., Pivonello C., Isidori A.M., Corona G., Colao A., Millar R.P. Sex disparities in COVID-19 severity and outcome: are men weaker or women stronger? // *Neuroendocrinology*. 2021. Vol.111, Iss.11. P.1066–1085. <https://doi.org/10.1159/000513346>

33. Connors J.M., Levy J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation // *Blood*. 2020. Vol.135, Iss.23. P.2033–2040. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006000>

34. Salzano A., Demelo-Rodriguez P., Marra A.M., Proietti M. A focused review of gender differences in antithrombotic therapy // *Curr. Med. Chem.* 2017. Vol.24, Iss.24. P.2576–2588. <https://doi.org/10.2174/0929867323666161029223512>

35. Emms H., Lewis G.P. Sex and hormonal influences on platelet sensitivity and coagulation in the rat // *Br. J. Pharmacol.* 1985. Vol.86, Iss.3. P.557–563. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1985.tb08931.x>

36. Nakano Y., Oshima T., Matsuura H., Kajiyama G., Kambe M. Effect of 17beta-estradiol on inhibition of platelet aggregation in vitro is mediated by an increase in NO synthesis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998. Vol.18, Iss.6. P.

961–967. <https://doi.org/10.1161/01.atv.18.6.961>

37. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T.S., Herrler G., Wu N.H., Nitsche A., Müller M.A., Drosten C., Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor // *Cell*. 2020. Vol.181, Iss.2. P.271–280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>

38. Crackower M.A., Sarao R., Oudit G.Y., Yagil C., Kozieradzki I., Scanga S.E., Oliveira-dos-Santos A.J., da Costa J., Zhang L., Pei Y., Scholey J., Ferrario C.M., Manoukian A.S., Chappell M.C., Backx P.H., Yagil Y., Penninger J.M. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function // *Nature*. 2002. Vol.417, Iss.6891. P.822–828. <https://doi.org/10.1038/nature00786>

39. Mompeón A., Lázaro-Franco M., Bueno-Betí C., Pérez-Cremades D., Vidal-Gómez X., Monsalve E., Gironacci M.M., Hermenegildo C., Novella S. Estradiol, acting through ER α , induces endothelial non-classic renin-angiotensin system increasing angiotensin 1-7 production // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2016. Vol.422, P.1–8. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2015.11.004>

40. La Vignera S., Cannarella R., Condorelli R.A., Torre F., Aversa A., Calogero A.E. Sex-Specific SARS-CoV-2 mortality: among hormone-modulated ACE2 Expression, risk of venous thromboembolism and hypovitaminosis D // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol.21, Iss.8. Article number: 2948. <https://doi.org/10.3390/ijms21082948>

41. Ohnishi T., Nakamura T., Shima K., Noguchi K., Chiba N., Matsuguchi T. Periodontitis promotes the expression of gingival transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2), a priming protease for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) // *J. Oral. Biosci.* 2022. Vol.64, Iss.2. P.229–236. <https://doi.org/10.1016/j.job.2022.04.004>

42. Baristaite G., Gurwitz D. Estradiol reduces ACE2 and TMPRSS2 mRNA levels in A549 human lung epithelial cells. *Drug. Dev. Res.* 2022. Vol.83, Iss.4. P.961–966. <https://doi.org/10.1002/ddr.21923>

43. Healy E.F., Lilic M. A model for COVID-19-induced dysregulation of ACE2 shedding by ADAM17 // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2021. Vol.573. P.158–163. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.08.040>

REFERENCES

1. Ferretti V.V., Klersy C., Bruno R., Cutti S., Nappi R.E. Men with COVID-19 die. Women survive. *Maturitas* 2022; 158:34–36. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.11.014>

2. Rossato M., Andrisani A., Zabeo E., Di Vincenzo A. Men with COVID-19 die. Women survive...at any age! *Maturitas* 2022; 163:88. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2022.05.004>

3. The Sex, Gender and COVID-19 Project. Global Health 5050. Available at: <https://globalhealth5050.org/the-sex-gender-and-covid-19-project/>

4. Tukiainen T., Villani A.C., Yen A., Rivas M.A., Marshall J.L., Satija R., Aguirre M., Gauthier L., Fleharty M., Kirby A., Cummings B.B., Castel S.E., Karczewski K.J., Aguet F., Byrnes A. et al.; GTEx Consortium; Laboratory, Data Analysis & Coordinating Center (LDACC)–Analysis Working Group; Statistical Methods groups–Analysis Working Group; Enhancing GTEx (eGTEx) groups; NIH Common Fund; NIH/NCI; NIH/NHGRI; NIH/NIMH; NIH/NIDA; Biospecimen Collection Source Site–NDRI; Biospecimen Collection Source Site–RPCI; Biospecimen Core Resource–VARI; Brain Bank Repository–University of Miami Brain Endowment Bank; Leidos Biomedical–Project Management; ELSI Study; Genome Browser Data Integration & Visualization–EBI; Genome Browser Data Integration & Visualization–UCSC Genomics Institute, University of California Santa Cruz, Lappalainen T., Regev A., Ardlie K.G., Hacohen N., MacArthur D.G. Landscape of X chromosome inactivation across human tissues. *Nature* 2017; 550(7675):244–248. <https://doi.org/10.1038/nature24265>

5. Tipnis S.R., Hooper N.M., Hyde R., Karran E., Christie G., Turner A.J. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J. Biol. Chem.* 2000; 275:33238–33243. <https://doi.org/10.1074/jbc.M002615200>

6. Klein S.L., Flanagan K.L. Sex differences in immune responses. *Nat Rev. Immunol.* 2016; 16(10):626–638. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.90>

7. Bouman A., Jan Heineman M., Faas M.M. Sex hormones and the immune response in humans. *Hum. Reprod. Update* 2005; 11(4):411–423. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmi008>

8. Fish E.N. The X-files in immunity: sex-based differences predispose immune responses. *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8(9):737–744. <https://doi.org/10.1038/nri2394>

9. Zhang Z. Genomic biomarker heterogeneities between SARS-CoV-2 and COVID-19. *Vaccines (Basel)* 2022; 10(10):1657. <https://doi.org/10.3390/vaccines10101657>

10. Colona V.L., Vasilioi V., Watt J., Novelli G., Reichardt J.K.V. Correction to: Update on human genetic susceptibility to COVID-19: susceptibility to virus and response. *Hum. Genomics* 2021; 15(1):59. <https://doi.org/10.1186/s40246-021-00360-1>

11. Kousathanas A., Pairo-Castineira E., Rawlik K., Stuckey A., Odhams C.A., Walker S., Russell C.D., Malinauskas T., Wu Y., Millar J., Shen X., Elliott K.S., Griffiths F., Oosthuyzen W., Morrice K., Keating S., Wang B., Rhodes D., Klaric

- L., Zechner M., Parkinson N., Siddiq A., Goddard P., Donovan S., Maslove D., Nichol A., Semple M.G., Zainy T., Mandleby-Crowe F., Todd L., Salehi S., Knight J., Elgar G., Chan G., Arumugam P., Patch C., Rendon A., Bentley D., Kingsley C., Kosmicki J.A., Horowitz J.E., Baras A., Abecasis G.R., Ferreira M.A.R., Justice A., Mirshahi T., Oetjens M., Rader D.J., Ritchie M.D., Verma A., Fowler T.A., Shankar-Hari M., Summers C., Hinds C., Horby P., Ling L., McAuley D., Montgomery H., Openshaw P.J.M., Elliott P., Walsh T., Tenesa A. GenOMICC investigators, 23andMe investigators, COVID-19 Human Genetics Initiative, Fawkes A., Murphy L., Rowan K., Ponting C.P., Vitart V., Wilson J.F., Yang J., Bretherick A.D., Scott R.H., Hendry S.C., Moutsianas L., Law A., Caulfield M.J., Baillie J.K. Whole-genome sequencing reveals host factors underlying critical COVID-19. *Nature* 2022; 607(7917):97–103. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04576-6>
12. Dovzhikova I.V. [Steroidogenesis enzymes (review)]. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2010; (37):60–64 (in Russian).
13. Dovzhikova I.V., Andrievskaya I.A. [Estrogen receptors (review)]. Part 1. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; (72):120–127 (in Russian). https://doi.org/10.12737/article_5d0ad2e5d54867.15780111
14. Cheskis B.J., Greger J.G., Nagpal S., Freedman L.P. Signaling by estrogens. *J. Cell Physiol.* 2007; 213(3):610–617. <https://doi.org/10.1002/jcp.21253>
15. Ambhore N.S., Kalidhindi R.S.R., Sathish V. Sex-Steroid signaling in lung diseases and inflammation. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2021; 1303:243–273. https://doi.org/10.1007/978-3-030-63046-1_14
16. Reyes-García J., Montaña L.M., Carbajal-García A., Wang Y.X. Sex hormones and lung inflammation. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2021; 1304:259–321. https://doi.org/10.1007/978-3-030-68748-9_15
17. Viveiros A., Rasmuson J., Vu J., Mulvagh S.L., Yip C.Y.Y., Norris C.M., Oudit G.Y. Sex differences in COVID-19: candidate pathways, genetics of ACE2, and sex hormones. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2021; 320(1):H296–H304. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00755.2020>
18. Fuentes N., Silveyra P. Endocrine regulation of lung disease and inflammation. *Exp. Biol. Med. (Maywood)* 2018; 243(17-18):1313–1322. <https://doi.org/10.1177/1535370218816653>
19. Ghosh S., Klein R.S. Sex drives dimorphic immune responses to viral infections. *J. Immunol.* 2017; 198(5):1782–1790. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601166>
20. Newson L., Manyonda I., Lewis R., Preissner R., Preissner S., Seeland U. Sensitive to infection but strong in defense-female sex and the power of oestradiol in the COVID-19 Pandemic. *Front. Glob. Womens Health* 2021; 2:651752. <https://doi.org/10.3389/fgwh.2021.651752>
21. Hao S., Zhao J., Zhou J., Zhao S., Hu Y., Hou Y. Modulation of 17beta-estradiol on the number and cytotoxicity of NK cells in vivo related to MCM and activating receptors. *Int. Immunopharmacol.* 2007; 7(13):1765–17675. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2007.09.017>
22. Harding A.T., Heaton N.S. The Impact of estrogens and their receptors on immunity and inflammation during Infection. *Cancers (Basel)* 2022; 14(4):909. <https://doi.org/10.3390/cancers14040909>
23. Potluri T., Fink A.L., Sylvia K.E., Dhakal S., Vermillion M.S., Vom Steeg L., Deshpande S., Narasimhan H., Klein S.L. Age-associated changes in the impact of sex steroids on influenza vaccine responses in males and females. *NPJ Vaccines* 2019; 4:29. <https://doi.org/10.1038/s41541-019-0124-6>
24. Phiel K.L., Henderson R.A., Adelman S.J., Elloso M.M. Differential estrogen receptor gene expression in human peripheral blood mononuclear cell populations. *Immunol. Lett.* 2005; 97(1):107–113. doi: 10.1016/j.imlet.2004.10.007
25. Breithaupt-Faloppa A.C., Correia C.J., Prado C.M., Stilhano R.S., Ureshino R.P., Moreira L.F.P. 17β-Estradiol, a potential ally to alleviate SARS-CoV-2 infection. *Clinics (Sao Paulo)* 2020; 75:e1980. <https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e1980>
26. Lipsa A., Prabhu J.S. Gender disparity in COVID-19: Role of sex steroid hormones. *Asian Pac. J. Trop. Med.* 2021; 14(1):5–9. <https://doi.org/10.4103/1995-7645.304293>
27. Takahashi T., Ellingson M.K., Wong P., Israelow B., Lucas C., Klein J., Silva J., Mao T., Oh J.E., Tokuyama M., Lu P., Venkataraman A., Park A., Liu F., Meir A., Sun J., Wang E.Y., Casanovas-Massana A., Wyllie A.L., Vogels C.B.F., Earnest R., Lapidus S., Ott I.M., Moore A.J., Yale IMPACT Research Team, Shaw A., Fournier J.B., Odio C.D., Farhadian S., Dela Cruz C., Grubaugh N.D., Schulz W.L., Ring A.M., Ko A.I., Omer S.B., Iwasaki A. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature* 2020; 588(7837):315–320. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2700-3>
28. Haitao T., Vermunt J.V., Abeykoon J., Ghamrawi R., Gunaratne M., Jayachandran M., Narang K., Parashuram S., Suvakov S., Garovic V.D. COVID-19 and sex differences: mechanisms and biomarkers. *Mayo Clin. Proc.* 2020; 95(10):2189–2203. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.07.024>
29. Brandi M.L. Are sex hormones promising candidates to explain sex disparities in the COVID-19 pandemic? *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2022; 23(2):171–183. doi: 10.1007/s11154-021-09692-8
30. Al-Lami R.A., Urban R.J., Volpi E., Algburi A.M.A., Baillargeon J. Sex Hormones and novel corona virus infectious

disease (COVID-19). *Mayo Clin. Proc.* 2020; 95(8):1710–1714. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.05.013>

31. Mauvais-Jarvis F., Klein S.L., Levin E.R. Estradiol, progesterone, immunomodulation, and COVID-19 Outcomes. *Endocrinology* 2020; 161(9):bqaa127. <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa127>

32. Pivonello R., Auriemma R.S., Pivonello C., Isidori A.M., Corona G., Colao A., Millar R.P. Sex disparities in COVID-19 severity and outcome: are men weaker or women stronger? *Neuroendocrinology* 2021; 111(11):1066–1085. <https://doi.org/10.1159/000513346>

33. Connors J.M., Levy J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020; 135(23):2033–2040. <https://doi.org/10.1182/blood.2020060000>

34. Salzano A., Demelo-Rodriguez P., Marra A.M., Proietti M. A focused review of gender differences in antithrombotic therapy. *Curr. Med. Chem.* 2017; 24(24):2576–2588. <https://doi.org/10.2174/0929867323666161029223512>

35. Emms H., Lewis G.P. Sex and hormonal influences on platelet sensitivity and coagulation in the rat. *Br. J. Pharmacol.* 1985; 86(3):557–563. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1985.tb08931.x>

36. Nakano Y., Oshima T., Matsuura H., Kajiyama G., Kambe M. Effect of 17beta-estradiol on inhibition of platelet aggregation in vitro is mediated by an increase in NO synthesis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998; 18(6):961–967. <https://doi.org/10.1161/01.atv.18.6.961>

37. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T.S., Herrler G., Wu N.H., Nitsche A., Müller M.A., Drosten C., Pöhlmann S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181 (2):271–280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>

38. Crackower M.A., Sarao R., Oudit G.Y., Yagil C., Kozieradzki I., Scanga S.E., Oliveira-dos-Santos A.J., da Costa J., Zhang L., Pei Y., Scholey J., Ferrario C.M., Manoukian A.S., Chappell M.C., Backx P.H., Yagil Y., Penninger J.M. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature* 2002; 417(6891):822–828. <https://doi.org/10.1038/nature00786>

39. Mompeón A., Lázaro-Franco M., Bueno-Betí C., Pérez-Cremades D., Vidal-Gómez X., Monsalve E., Gironacci M.M., Hermenegildo C., Novella S. Estradiol, acting through ER α , induces endothelial non-classic renin-angiotensin system increasing angiotensin 1-7 production. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2016; 422:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2015.11.004>

40. La Vignera S., Cannarella R., Condorelli R.A., Torre F., Aversa A., Calogero A.E. Sex-Specific SARS-CoV-2 mortality: among hormone-modulated ACE2 expression, risk of venous thromboembolism and hypovitaminosis D. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(8):2948. <https://doi.org/10.3390/ijms21082948>

41. Ohnishi T., Nakamura T., Shima K., Noguchi K., Chiba N., Matsuguchi T. Periodontitis promotes the expression of gingival transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2), a priming protease for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *J. Oral Biosci.* 2022; 64(2):229–236. <https://doi.org/10.1016/j.job.2022.04.004>

42. Baristaite G., Gurwitz D. Estradiol reduces ACE2 and TMPRSS2 mRNA levels in A549 human lung epithelial cells. *Drug Dev. Res.* 2022; 83(4):961–966. <https://doi.org/10.1002/ddr.21923>

43. Healy E.F., Lilic M. A model for COVID-19-induced dysregulation of ACE2 shedding by ADAM17. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2021; 573:158–163. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.08.040>

Информация об авторах:

Инна Викторовна Довжикова, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dov_kova100@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8938-3594>

Ирина Анатольевна Андриевская, д-р биол. наук, профессор РАН, зав. лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

Author information:

Inna V. Dovzhikova, PhD, DSc (Biol.), Leading Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dov_kova100@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8938-3594>

Irina A. Andrievskaya, PhD, DSc (Biol.), Professor of RAS, Head of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

Карен Саргисович Лязгиан, аспирант, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: lyazgiyankaren@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8329-3237>

Karen S. Lyazgiyan, Postgraduate Student, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: lyazgiyankaren@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8329-3237>

*Поступила 07.11.2022
Принята к печати 28.11.2022*

*Received November 07, 2022
Accepted November 28, 2022*
