

3.2 Impact of COVID-19 on the male reproductive system (overview)

Вступ. COVID-19 викликав проблеми зі здоров'ям у людей у всьому світі [79, 80]. У дослідженнях виявлено SARS-CoV-2 у зразках сперми, що свідчить про можливість передачі інфекції від батька до потомства [81]. Згідно з останніми біоінформаційними даними [82 – 84], мішенню для інфекції SARS-CoV-2, з точки зору урології, є яєчка та простата. У зв'язку з цим виникло запитання: чи може сперма бути носієм передачі SARS-CoV-2 ембріону, що призводить до реплікації в ембріоні, зміни батьківського геному і тим самим до вертикального шляху передачі інфекції потомству через сперматозоїди?

Вченими виявлено 27 інфекційних вірусів у спермі людини, у тому числі вірус гепатиту та вірус імунodefіциту людини (ВІЛ) [85]. Щонайменше 11 вірусів можуть виживати в яєчках, а також можуть існувати в спермі [85]. Було виявлено, що багато вірусів взаємодіють безпосередньо зі спермою, погіршуючи якість сперми або впливають на сперматогенез, чи спричиняючи локальне запалення. Опубліковано результати досліджень у котрих висловлювалися припущення щодо можливості пошкодження яєчок внаслідок інфекції COVID-19 [86-88]. Деякі автори вважають, що зрілі сперматозоїди можуть зв'язуватися з вірусом і навіть реплікуватися, що збільшує ймовірність того, що сперматозоїди можуть виступати потенційним переносником COVID-19 [89]. З іншого боку, яєчко - це орган, що виробляє сперму, і якщо SARS-CoV-2 інфікує яєчко, це вплине на сперматогенез. Простата також є одним з органів, які експресують АПФ2 (Ангіотензинперетворюючий фермент II) [90]. Екстракт передміхурової залози або простатична рідина є рідкою молочно-білою рідиною, що виділяється передміхурової залозою і є важливим компонентом сперми. Тому можна припустити, що простата може бути уражена SARS-CoV-2.

Постановка проблеми. У даній публікації ми розглянемо три основні питання, які можуть вплинути на чоловічу репродуктивну систему: перше – чи існує SARS-CoV-2 у чоловічому сімені? Друге - як COVID-19 прямо чи опосередковано ушкоджує сперму чи чоловічу репродуктивну функцію? Третє –

чи може SARS-CoV-2 передаватись нащадкам через сперму? У даній оглядовій публікації ми представили всебічний огляд теми про те, чи SARS-CoV-2 може впливати на чоловічу репродуктивну систему. Ми резюмуємо наступні підтеми: наявність SARS-CoV-2 у спермі, яєчках та простатичній рідині; причина, з якої SARS-CoV-2 позитивний чи негативний у спермі; механізм пошкодження та фактори впливу SARS-CoV-2 на чоловічу репродуктивну функцію; та можливість впливу SARS-CoV-2 на чоловічу репродуктивну систему, що, на нашу думку, буде корисним для майбутніх досліджень.

Мета дослідження - встановити, як, прямо чи опосередковано, COVID-19 впливає чоловічу репродуктивну систему.

Методи. У пошук було включено англomовну літературу, видану з грудня 2019 року по 31 березня 2022 року. Ми провели пошук у Pubmed, Embase, Medline, CBMDisc, CNKI та базі даних Wanfang, вивчивши загалом 1673 публікацій. Статті новин, звіти та інша сумнівна література включалися, якщо вони містили кількісні докази.

Результати та аналіз. Тридцять два дослідження відповідали критеріям і були включені в цей огляд [81, 91-117]. Більшість досліджень були поперечними. У деяких дослідженнях автори заявляли, що прагнули заповнити прогалини у літературі щодо змін у чоловічій репродуктивній функції у випадку з COVID-19. З 32 пов'язаних досліджень 17 були пов'язані зі спермою, 15 - з яєчками/мошонкою та п'ять - з секретом передміхурової залози (СПЗ). З 32 досліджень п'ять включали зразки сперми і яєчок, а два дослідження включало зразки сперми та секрету передміхурової залози. Після вивчення наявності SARS-CoV-2 у 17 різних дослідженнях з використанням зразків сперми лише одне дослідження повідомило про наявність вірусу. Серед 300 зразків сперми 304 пацієнтів з COVID-19 РНК SARS-CoV-2 було виявлено у шести (2,0%) зразках, у тому числі у двох зразках одужуючих чоловіків та у чотирьох зразках гострої інфекції. У шести з 17 досліджень аналізувалися параметри сперми, і було виявлено, що у пацієнтів із середнім ступенем інфікування якість сперми була нижчою за стандартну порівняно з тими, хто одужав від легкої форми інфекції, та здоровими

людьми з контрольної групи. Після стратифікації пацієнтів за перебігом захворювання ми виявили, що вірус присутній у спермі на ранній стадії інфікування, а часовий інтервал від постановки діагнозу до отримання зразків сперми становив від 2 до 13 днів. Порушення якості сперми було виявлено у пацієнтів з помірною інфекцією, і зниження якості сперми може бути пов'язане з лихоманкою та запаленням, що вказує на те, що COVID-19 може спричинити сперматогенну дисфункцію. З 15 досліджень яєчка/мошонки у шести дослідженнях було проведено патологічний аналіз яєчка/придатка яєчка у 37 померлих пацієнтів із COVID-19. Серед них, 12 зразків яєчок були позитивними на вірусні частинки SARS-CoV-2, крім того, було виявлено інтерстиціальний набряк та запальну клітинну інфільтрацію в яєчках та придатках, а також явне витончення насіннєвих каналців. У 31 зразку яєчок виявлено порушення сперматогенезу. Пацієнти з COVID-19 також повідомляли про дискомфорт у мошонці через орхіт/епідідиміт або запалення насіннєвого канатика. У трьох дослідженнях СПЗ всі 94 зразки СПЗ були негативними щодо РНК SARS-CoV-2.

Виявлення SARS-COV-2 у спермі. Виявлення присутності SARS-CoV-2 у спермі допоможе оцінити ранній вплив на репродуктивну чоловічу функцію. З 17 досліджень сперми, у цьому огляді, лише в одному виявлено SARS-CoV-2. Дослідження сперми представлені у таблиці 1.

Позитивні результати та їх інтерпретація. Лі та ін. [81] виявили позитивний результат якісної полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі (RT-PCR) на SARS-CoV-2 у спермі шести з 38 пацієнтів (15,8%). З шести пацієнтів двоє перебували у стадії одужання (два з 23 випадків), а четверо – у гострій стадії (чотири з 15 випадків).

Таблиця 1.

Характеристики сперми пацієнтів із COVID-19.

First author [reference number]	Sample size (n)	Age, median (min-max), years	Disease Stage/ severity (n)	Mean days until semen sample collection (d, min- max)	Fever (n, %)	Leukocytes detected in semen (n)	Oligospermia (n)	Low sperm motility	Abnormal sperm morphology (n)	SARS-CoV-2 positive in semen sample (n,%)
Li D (3)	38	NA	Recovered Acute	23 15	2.5 (2-3) 7.3 (2-13)	NA	NA	NA	NA	6 (15.8) 2/23 4/15
Paoli D (13)	1	31	Mild	1	8	1 (100)	NA	NA	NA	0
Kayaaslan B (14)	16	33.5 (18- 54)	Acute			6 (37.5)	NA	NA	NA	0
			Mild Moderate	11 5	1 (0-7) 1 (0-7)					
Holtmann N (15)	18		Recovered		32.7 [8- 54] ^b	10 (55.6)	14			0
		42.7 ± 10.4 ^a 40.8 ± 8.7 ^a	Mild Moderate	14 4	34.9 ± 11.7 ^a 25.5 ± 8.3 ^a		c	c	NA	
Song C (16)	12	33 (22-38)	Recovered	12	29.8 (14- 42)	8 (66.7)	NA	NA	NA	0
Pan F (17)	34	37 (18-57)	Recovered	34	31 [29- 36] ^b	NA	NA	NA	NA	0
Ma L (18)	12	31 (25-46)	Recovered		78.5 (56- 109)		NA	1	5	2
			Mild Moderate	1 11						
Temiz MZ (19)	20	37.2 (20- 60)	Acute	20	9.5 (2-10)	10 (50)	7	e	e	d
Rawlings SA (20)	6	38 (28-45)	Acute	6	12 (6-17)	6 (100)	NA	NA	NA	NA
Pavone C (21)	9	41.1 (31- 60)	Acute Recovered	2 7	42.2 (7- 88) 10 (7-13) 51.4 (34- 88)	4 (44.4)	NA	NA	NA	NA
Ning J (22)	17	35 (23-46) 38 (23-46) 30 (28-45)	Acute Recovered	9 8	27 (12-64) 30 (14-64) 18.5 (12- 36)	NA	NA	NA	NA	NA
Guo L (23)	23	41 (20-62)		23	32 (27.5- 33)	7 (30.4)	NA	1	2	0
			Acute Recovered	12 11	31 (26-34) 31 (26-34)					
Li H (24)	23	40.8 (27- 53)	Recovered		25.8 (4- 42)	8 (34.8)	14 ^d	9 ^d	NA	NA
			Mild Moderate	9 14	40.8 ± 7.2 ^a 40.9 ± 9.6 ^a					
Özveri, H (25)	1	49	Acute	1	25	NA	NA	NA	NA	NA
Ruan Y (37)	70 ^f	31 (21-49)	Recovered	74	80 (64-93)	56 (80)	NA	d	d	e
			Mild Moderate Severe	11 31 32						

^aReported as standard deviation. ^bReported as Interquartile range (IQR). ^cPatients with a moderate infection have a statistically significant impairment of sperm quality (sperm concentration, total number of sperm per ejaculate, total number of progressive motility, total number of complete motility) compared with men recovered from a mild infection and the healthy control group. ^dThere was a significant difference between the observation group and the healthy control group. ^eThere was no significant difference between the patients and the healthy control group. ^fOnly 70 semen samples were obtained from 74 patients. NA, Not applicable.

Наскільки нам відомо, це єдине дослідження, що повідомляє про позитивний результат присутності COVID-19 у спермі. Дослідження показало,

що інтервал часу від появи симптомів до тестування сперми становив 2,5 дні (2-13 днів) та 7,3 дні (2-13 днів) відповідно. Це була більш коротка тривалість, ніж у більшості досліджень [91, 93-102, 115], у яких повідомлялося про негативної вірусної РНК у спермі, але триваліша, ніж у дослідженні [92] та описі випадку [103], які повідомили про негативну вірусну РНК протягом інтервалу часу 0–7 днів (медіана: один день) та два дні відповідно, що дозволяє припустити, що SARS-CoV-2, можливо, потрапив у сперму на відносно ранній стадії COVID-19. Деякі автори також вважають, що присутність SARS-CoV-2 у спермі є наслідком виділення залишкової сечі, оскільки у чоловіків сечовивідні та статеві шляхи перекриваються на дистальному кінці [118]. У цьому дослідженні зразки сперми були протестовані на наявність SARS-CoV-2 за допомогою ОТ-ПЛР, але ні межа виявлення (LoD), ні поріг циклу (Ct) не були описані. Хоча ОТ-ПЛР має високу специфічність, багато факторів можуть викликати хибні позитивні результати [119]. При цьому не передбачена модальність збору сперми (мастурбація, електровібратор та ін), так як у процесі збору зразків, якщо зразки не зібрані в асептичних умовах, можливе зараження фрагментами РНК з рук або повітряно-краплинним шляхом, що може призвести до хибнопозитивних результатів. Окрім того, «позитивний» результат ОТ-ПЛР відбиває лише виявлення вірусної РНК і не обов'язково свідчить про наявність життєздатного вірусу [120]. Є ще багато питань, на які слід відповісти. Наприклад, чи може вірус вплинути на чоловічу репродуктивну систему; чи зв'язується вірус зі спермою або навіть проникає у сперму; чи здатний він до активної реплікації та потенційного інфікування; як довго він залишається виявленим у спермі?

Негативні результати та інтерпретація. У цьому огляді 17 зразків сперми 293 суб'єктів (287 зразків сперми) з інших 14 досліджень вказали, що SARS-CoV-2 не було виявлено в спермі [91-103, 115]. Можливими причинами є захист гематотестикулярного бар'єру та низький рівень віремії у пацієнтів із COVID-19 [121]. Крім того, оскільки більшість зразків сперми в цих дослідженнях було отримано від пацієнтів на стадії одужання, вірус (якщо він коли-небудь існував у спермі) міг бути очищений на момент виявлення. У попередніх дослідженнях

[91, 122, 123], віремія та вірурія були дуже низькими і скороминущими. Отже, негативні результати можна інтерпретувати як рівень вірусу у пацієнта, який відповідає курсу прогресуючого клінічного одужання пацієнта [124].

Шість із вищезазначених досліджень [93, 96, 97, 101, 102, 115] додатково досліджували параметри сперми (таблиця 1). Дослідження Holtmann та ін. [93] показало, що, хоча РНК SARS-CoV-2 не була виявлена в зразках сперми пацієнтів, що одужали або гостро інфікованих пацієнтів, у пацієнтів з помірною інфекцією спостерігається статистично значуще погіршення якості сперми (концентрація сперматозоїдів, загальна кількість сперматозоїдів рухливості, загальна кількість повної рухливості) порівняно з пацієнтами, які одужали від легкої інфекції, та здоровою контрольною групою. Ма та ін. [96] вивчили зразки сперми 12 пацієнтів чоловічої статі з COVID-19: у п'яти пацієнтів була низька рухливість сперматозоїдів, у двох – нормальна, в одного - діагностовано олігозооспермія до COVID-19, і у нього не було значних змін у спермі після зараження SARS-CoV-2. Гуо та ін. [101] досліджували якість сперми 23 пацієнтів чоловічої статі з COVID-19: у одного пацієнта була діагностована олігозооспермія, у двох пацієнтів була низька рухливість сперматозоїдів. Руан та ін. [115] провів дослідження 70 зразків сперми 74 пацієнтів, які одужали від COVID-19, і виявив, що загальна якість сперми пацієнтів, що одужали від COVID-19, була нижчою за нижню контрольну межу, встановлену Всесвітньою організацією охорони здоров'я та порівняно зі здоровою контрольною групою. Щільність сперматозоїдів, загальна кількість сперматозоїдів та загальна рухливість значно знизилися. Лі та ін [102] повідомили, що у зразках сперми 23 пацієнтів, які одужали від COVID-19 у 14 (60,9%) пацієнтів була висока кількість лейкоцитів, прозапальних цитокінів та хемокінів, включаючи інтерлейкін-6 (ІЛ-6), фактор некрозу пухлини- α (ФНП- α).) та моноцитарного хемотаксичного білка-1 (MCP-1), які були вищими, ніж у контрольної групи. Підвищена концентрація насінневих лейкоцитів може спричинити аномалії сперматозоїдів за рахунок активації активних форм кисню. Коли чоловіки інфіковані SARS-CoV-2, зміни в сигнальному шляху ACE2, окисний стрес і запалення можуть спричинити розрив ДНК сперматозоїдів та

збільшення індексу фрагментації ДНК сперматозоїдів (DFI) [125, 126]. Коли DFI перевищує 25 %, ДНК, що переноситься сперматозоїдами, може супроводжуватися делецією генів, що може призвести до викидня, пороків та зупинки розвитку плода після зачаття [127].

У дослідженні Holtmann та ін. [93], коли пацієнти, що одужали, були стратифіковані за тим, чи виникала гарячка під час інфекції, група з позитивним гарячковим станом ($N = 10$) показала значно нижчу концентрацію сперматозоїдів і повну рухливість, ніж група в якій гарячки не було ($N = 8$). Темиз та ін. також виявили, що відсоток нормальної морфології сперматозоїдів у групі спостереження був значно нижчим, ніж у здоровій контрольній групі [97]. Автори пов'язують це відкриття з гарячкою, що спостерігається у всіх пацієнтів із COVID-19 у групі спостереження. У когортне дослідження Ruan et al. [115], у 56 з 74, що одужали від COVID-19 пацієнтів була гарячка. Порівняно зі здоровою контрольною групою щільність сперматозоїдів, загальна кількість сперматозоїдів та загальна рухливість 70 зразків сперми у когорті значно знизилася. Carlson та ін [128] та Andrade-Rocha FT [129] досліджували вплив лихоманки на параметри сперми, і їх результати підтвердили цю думку.

Holtmann та ін. [93] виявили, що після стратифікації відповідно до тяжкості захворювання? пацієнти, які одужали від захворювання середнього ступеня тяжкості ($N=4$), показали значно нижчу якість сперми (тобто концентрацію сперматозоїдів, загальну кількість сперматозоїдів в еякуляті, загальну кількість сперматозоїдів із прогресивною рухливістю та загальну кількість повністю рухливих сперматозоїдів), ніж у тих, хто одужав від легкої інфекції ($N = 14$) або у здорових людей ($N = 14$). Ці результати показують, що COVID-19 погіршує якість сперми, залежно від тяжкості захворювання.

РНК SARS-CoV-2 не виявлялася у зразках сперми, взятих у більшості одужуючих та гострих пацієнтів з COVID-19, що вказує на те, що існуючі дані не підтверджують існування SARS-CoV-2 у спермі та ризик пошкодження ембріону через сперму інфікованих пацієнтів надзвичайно низький. Однак було виявлено, що якість сперми погіршується у пацієнтів з помірною інфекцією, що

підтверджує, що COVID-19 може викликати зниження якості сперми, і передбачає, що зниження якості сперми може бути пов'язане з гарячкою та тяжкістю захворювання. Звичайно, при інтерпретації наведених результатів слід враховувати деякі обмеження. По-перше, через обмежений розмір вибірки і лише одного взяття зразка сперми, проведеного після інфікування, не у всіх дослідженнях були визначені параметри сперми. Серед зразків сперми, що були оцінені, є значні біологічні відмінності у параметрах сперми. Тому необхідно подальше добре сплановане проспективне когортне дослідження для аналізу серії зразків із моменту появи симптомів до повного одужання, щоб з'ясувати вплив COVID-19 на сперматогенез. По-друге, всі зразки сперми були отримані від пацієнтів, які не перебувають у критичному стані, і більшість з них перебували у стадії одужання, тому ми не можемо виключити наявність SARS-CoV-2 у спермі більш тяжкохворих пацієнтів. Окрім цього, отримані результати на основі короткострокових даних, оскільки не має даних про довгостроковий вплив SARS-CoV-2 на репродуктивну функцію чоловіків.

Результати та інтерпретація результатів дослідження яєчка/придатка яєчка або мошонки. У цьому огляді представлено 15 досліджень яєчка/придатка яєчка або мошонки за участю 333 пацієнтів (таблиця 2). Мазки носоглотки/ротоглотки у всіх пацієнтів були позитивними на SARS-CoV-2. У шести з 15 досліджень [102,104,108,109,112,113] патологоанатомічний аналіз яєчка/придатка яєчка був виконаний у 33 померлих пацієнтів, а в 1 вірусні частинки не ідентифіковані.

Ян та ін. [113] провели розтин яєчок 12 пацієнтів з COVID-19 і виявили великі пошкодження статевих клітин, які характеризувались набуханням клітин Сертолі, вакуолізацією, розрідженням цитоплазми, відшаруванням від базальної мембрани каналців, витонченням насіннєвого епітелію, лейкоци Т-лімфоцитів та CD68+ макрофагів в інтерстиції яєчка. SARS-CoV-2 не був виявлений в 11 із 12 тканин яєчка. Тільки один із випадків був позитивним на SARS-CoV-2 у тканині яєчка. Тканини легень, нирок та селезінки пацієнта були позитивними на SARS-CoV-2 дослідження виконані за допомогою ОТ-ПЛР, що вказує на те, що у пацієнтів було високе вірусне навантаження [102].

Таблиця 2

Описові результати у яєчках/мошонці пацієнтів із COVID-19.

First author [reference number]	Sample size (N)	Age, median (min-max), years	Disease stage/severity	Confirmed disease duration (d)	Hospital stay (d)	Comorbidity	Fever (n, %)	Testicular/Scrotal symptoms	Cause of death	Ultrasonography	CT	Urine microbiological investigations	Pathological investigation	Nasopharyngeal/Oropharyngeal swab qRT-PCR	Testicular sample qRT-PCR positive (n, %)
Song C (16)	1	67	Acute	41	41	No comorbidity	1 (100)	NA	COVID-19	NA	Chest CT were patchy shadowing	NA	NA	Positive	NA
Li H (24)	6	69.3 (51-83)	Deceased	14.1 (0-23)	17 (5-21)	Hypertension	3 (50)	NA	COVID-19	NA	NA	NA	Interstitial edema and congestion were both in testes and epididymides, the proportion of apoptotic cells, T-lymphocyte (CD3+) and macrophage (CD68+) infiltration in the testes of COVID-19 deceased patients was significantly increased, IgG was presented within seminiferous tubules and seminiferous tubules became thinner. ⁶	Positive	6 (100)
Özveri H (25)	1	49	Acute	2	25	Hyperlipidemia and insulin resistance	NA	Swelling and pain	Recovered	Spermatic cord inflammation with no orchitis	Normal	Negative	NA	Positive	0
Barton LM (26)	2	59.5 (77-42)	Deceased	1	1	Hypertension, remote deep vein thrombosis, myotonic muscular dystrophy	2 (100)	NA	COVID-19	NA	Chest CT showed bilateral ground-glass opacities	NA	The 42-year old patient showed testicular atrophy and the 77-year old patient showed normal tests.	Positive	NA
Gagliardi L (27)	1	14	Acute	1	8	NA	1 (100)	Swelling and pain	Recovered	Inflammation of the epididymis with reactive hydrocele	NA	Negative	NA	Positive	NA
Bridwell RE (28)	1	37	Acute	15	2	No comorbidity	1 (100)	Swelling and pain	Recovered	Bilateral non-specific increased blood flow was present consistent with orchitis.	Peripheral mid to lower hazy pulmonary opacities	Negative	NA	Positive	NA
Marca AL (29)	1	43	Acute	1	4	Type 1 diabetes	1 (100)	Severe bilateral testicular pain	Irreversible cardiogenic shock	Left epididymis with mild accentuation of the vascularization pattern, epididymitis.	Multiple thickening concomitant with bilateral consolidations.	Negative	NA	Positive	NA
Duarte-Neto AN (30)	2	69 (mean)	Deceased	2	5	Systemic arterial hypertension, diabetes mellitus, Chronic cardiopathy	2 (100)	NA	COVID-19	NA	NA	NA	Orchitis.	Positive	NA
Achua JK (31)	6	56 (20-87)	Deceased	11 (2-36)	2 (0-6)	Type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease, hypertension	NA	NA	COVID-19	NA	NA	NA	Three patients had impaired spermatogenesis, interstitial macrophage and leukocyte infiltration.	Positive	1 (16.6)
Caner E (32)	10	46	Acute	10	NA	NA	NA	Swelling and pain	Recovered	NA	NA	NA	NA	Positive	NA
Chen L (33)	32	70.3	Acute	14.6 (9-27)	NA	Chronic kidney disease, diabetes, Coronary heart disease	13	Swelling and pain	b	Acute orchitis, epididymitis, or epididymo-orchitis	Changes characteristic of viral pneumonia	NA	NA	Positive	NA
Ma X (34)	5	68.8 (51-83)	Deceased	5	16.2 (5-29)	Hypertension, Coronary disease	NA	NA	COVID-19	NA	Bilateral ground-glass opacities	NA	Numerous degenerated germ cells had sloughed into the lumen of seminiferous tubules, the number of germ cell marker positive cells was dramatically reduced. ¹	Positive	2 (40)
Yang M (35)	12	65	Acute	42 (23-75)	NA	Hypertension, chronic renal disease, coronary heart disease ⁸	10 (83.3)	NA	COVID-19	NA	NA	NA	Sertoli cells showed swelling, vacuolation and cytoplasmic rarefaction, detachment from tubular basement membranes, and loss and sloughing into lumens of the intratubular cell mass. Interstitial edema, mild inflammatory infiltration, composed of T lymphocytes and histiocytes.	Positive	1 (8.3)
Alkhataibeh H (36)	253	43 (1-78)	Acute	15 (9-21)	NA	NA	200 ^c (79.1)	No testicular or scrotal symptoms	Recovered ^d	No testicular or scrotal symptoms	Radiographic evidence of pneumonia ^e	Negative	NA	Positive	NA

^aCompared with age-matched prostate cancer patients. ^bThe author did not specify the number of patients who recovered or died in these 32 cases. ^c153 patients with mild symptoms. ^dFive (2%) patients died of COVID-19. ^e200 patients had CT examination. ^fCompared with age-matched non-infected patients. CT, Chest computed tomography; COVID-19, Coronavirus Disease 2019; qRT-PCR, quantitative real-time polymerase chain reaction; NA, Not applicable.

Спостерігали збільшення кількості апоптотичних клітин у насіннєвих каналцях та посилення інфільтрації CD3+ Т-лімфоцитів та CD68+ макрофагів в інтерстиції яєчка [102]. Спостерігалось відкладення IgG у насіннєвому епітелії, а

також витончення насіннєвого епітелію (контрольна група була визначена як пацієнти з раком передміхурової залози того ж віку без COVID-19).

Ма та ін [112] провели розтин яєчок п'яти померлих пацієнтів з COVID-19. Вони виявили, що у всіх п'яти пацієнтів у просвіт насіннєвих каналців потрапили численні дегенеровані зародкові клітини. У чотирьох з п'яти випадків втрата зародкових клітин була масовою, кількість DDX4 (маркер зародкових клітин) - позитивних клітин різко знижено у всіх зразках яєчок (контрольна група була визначена як пацієнти того ж віку без COVID-19).

Дослідження, проведене Achua та ін. [109], показало, що три з шести біопсій COVID-19 мали нормальний сперматогенез, тоді як інші три мали порушений сперматогенез. Трансмисійна електронна мікроскопія (TEM) показала SARS-CoV-2 у тканині яєчка при розтині одного пацієнта з COVID-19. Фарбування гематоксилін-еозином у тому ж випадку розтину показало інфільтрацію інтерстиціальних макрофагів та лейкоцитів. Імунофлуоресцентні препарати шести чоловіків із COVID-19 продемонстрували прямий зв'язок між підвищеним кількісним рівнем АПФ-2 та порушенням сперматогенезу.

Вищезазначені дослідження показують, що COVID-19 може пошкодити чоловічі яєчка та призвести до порушення сперматогенезу. Barton та ін. [104] повідомили, що у 77-річного чоловіка, який помер через шість днів після появи симптомів, яєчка були патологічно нормальними, у той час як у іншого 44-річного пацієнта була атрофія яєчок, що також дозволяє припустити, що інфекція SARS-CoV-2 може пошкодити яєчка. Крім того, у двох дослідженнях [110, 111] повідомляли про дискомфорт у мошонці у 42 пацієнтів з COVID-19 під час гострої фази інфекції, включаючи біль у мошонці, набряк або біль у яєчках. Chen та ін. [111] помітили, що у чоловіків із важкою формою COVID-19 ймовірність епідидимоорхіту була значно вищою, ніж у чоловіків із легкою формою. Чотири історії хвороби [103, 105 – 107] з 14 досліджень також показали, що у пацієнтів із COVID-19 біль у яєчках або зовнішніх статевих органах був першою клінічною ознакою COVID-19. Їм було від 14 до 49 років, і у них була діагностована інфекція SARS-CoV-2, в той час як мікробіологічний посів сечі на інші

потенційні інфекції сечовивідних шляхів був виключений, що дозволило припустити, що їхні симптоми могли бути викликані COVID-19. Однак, були й повідомлення про інші результати. Алхататбех та ін. [114] спостерігали за 253 пацієнтами чоловічої статі з COVID-19 із середнім віком 43 (1-78) років до їх одужання або виписки (5-21 день), і вони не спостерігали будь-яких симптомів чи ознак орхіту. Різниця між цим висновком та вищезгаданим висновком може бути пов'язана з легким перебігом захворювання в пацієнтів (205 безсимптомних або слабосимптомних пацієнтів, 205/253) та коротким періодом спостереження (найтриваліший період спостереження склав 21 день).

На сьогоднішній день у дослідженнях, що аналізують SARS-CoV-2 у біоптатах яєчок, не було належного контролю, і більшість учасників страждали переважно на легкі інфекції та були протестовані незабаром після зараження, що ускладнило інтерпретацію результатів. Тому, необхідно провести довгострокові спостереження за репродуктивною функцією одужалих молодих пацієнтів чоловічої статі та додатково вивчати цю конкретну клінічну ознаку та симптом ураження яєчок або мошонки для визначення патофізіології поряд з репродуктивними наслідками у чоловіків та розробити стандартну терапевтичну терапію стратегії допомоги цим пацієнтам.

Зазначимо, що наведені вище дослідження мають певні обмеження. По-перше, у дев'яти з 15 досліджень яєчка або мошонки у 76 пацієнтів/зразків не було комплексного обстеження сечостатевої системи, тільки у шести дослідженнях із 33 пацієнтів/зразків були гістопатологічні дані, що підтверджують наявність вірусних частинок SARS-CoV-2 у яєчках або придатках яєчок пацієнтів з COVID-19, у той час як патологічні особливості інших пацієнтів були неясними, що обмежувало пояснення щодо симптомів орхіту або патології мошонки під час інфекції SARS-CoV-2. Ми не можемо з упевненістю стверджувати, що причиною був SARS-CoV-2, тому що інфекції сечостатевої системи могли також призвести до орхіту або болю в мошонці та набряку. По-друге, час спостереження або подальшого спостереження за пацієнтами з COVID-19 був коротким, а інкубаційний період ураження яєчок або

довгострокові ефекти на сперматогенну функцію залишаються невідомими. По-третє, перебіг захворювання більшості пацієнтів були безсимптомним або мали симптоми від легкого до помірного ступеня тяжкості.

Результати дослідження ЕПЗ та їх інтерпретація. У трьох дослідженнях ЕПЗ [115-117] 89 зразків ЕПЗ були взяті у пацієнтів із позитивним тестом мазка з носоглотки, п'ять зразків були взяті у підозрілих пацієнтів, і всі 94 зразки ЕПЗ були негативними на РНК SARS-CoV-2.

Рідина передміхурової залози захищає і живить сперматозоїди. Якщо рецептори до SARS-CoV-2 присутні на різних стадіях чоловічої репродуктивної системи, є підстави вважати, що вірус може бути виявлений у спермі або шляхом екскреції в простатичний секрет. АПФ2 і трансмембранна серинова протеаза 2 (TMPRSS2) високою мірою експресуються епітелієм передміхурової залози людини [131]. Тому можна припустити, що простата може бути уражена SARS-CoV-2. Якщо ця гіпотеза буде підтверджена, це дало б пояснення присутності вірусу в насінній рідині і могло б виправдати збереження вірусної РНК у пацієнтів, що одужують. Згідно з поточними результатами дослідження, ЕПС негативний щодо РНК SARS-CoV-2, що вказує на те, що вірус може не існувати в ЕПС, припускаючи, що SARS-CoV-2 не відіграє важливої ролі у впливі на сперму через простатичну рідину в період COVID-19. Цей результат також підтверджує, що ймовірність SARS-CoV-2 у спермі пацієнтів із COVID-19 невелика. Однак ці результати слід інтерпретувати з обережністю через деякі обмеження. По-перше, розмір вибірки був невеликим: лише три дослідження із 94 зразками. І був відсутній тест зразка ЕПС для тяжкохворих та критично хворих пацієнтів.

Обговорення. Вплив COVID-19 на чоловічу репродуктивну систему може включати кілька можливих механізмів: перший – комбінація SARS-CoV-2 та АПФ2 може безпосередньо порушувати функцію сперматозоїдів або яєчок. Другий - пошкодження чоловічої репродуктивної системи, викликане імунною відповіддю на COVID-19. Третій – вплив рівня гормонів на чоловічу фертильність.

Вплив SARS-CoV-2 на генетичний матеріал сперматозоїдів включає пряме ушкодження сперматозоїдів та непряме ушкодження через запальну реакцію спричинену вірусом. Репродуктивний вплив SARS-CoV-2 на потомство може виражатися у зниженні показників еякуляту та сперматозоїдів, а також у послабленні функції сперматозоїдів. Якщо SARS-CoV-2 може розмножуватися в спермі, як вірус гепатиту В [132], його генетичний матеріал може передаватися від батька до дитини. На сьогоднішній день дослідження довели, що сперматозоїди мають усі механізми, необхідні для зв'язування цього вірусу, злиття з ним і навіть для зворотної транскрипції вірусної РНК у провірусну ДНК [89]. SARS-CoV-2 опосередковує пошкодження хроматину та ДНК сперматозоїдів, що викликає зміни в батьківських геномах і може призвести до аномальних результатів у потомства, таких як аборт та вади розвитку.

SARS-CoV-2 - це новий β -коронавірус, його геном кодує чотири основні структурні білки: шип (S), оболонку (E), мембрану (M) та нуклеокапсид (N) [133]. Тривимірна структура SARS-CoV-2 збільшує його спорідненість до АПФ2, який є вірусним рецептором [134]. Крім того, нещодавно відкритий полілужний (фурановий) механізм розщеплення SARS-CoV-2 збільшує здатність вірусу проникати у клітини [82]. Нещодавно [135] також повідомлялося, що SARS-CoV-2 створює новий шлях інвазії, зв'язуючи білок S з BSG, через який він проникає у клітини-господарі.

Сперматозоїди містять усі АПФ, включаючи АПФ2, а також TMPRSS2, які можуть посилювати проникнення вірусу [136-140]. Спайковий білок SARS-CoV-2 специфічно націлений на АПФ2, видаляє фосфоінозитид-3-кіназу та протеїнкіназу В і дефосфорилує їх, викликаючи апоптоз сперматозоїдів, тим самим знижуючи їх життєздатність [141]. У вищезгаданих чотирьох дослідженнях [93,96,101,115], загальна кількість сперматозоїдів та їх рухливість, у пацієнтів із COVID-19, значно знизилася, що може бути пов'язане з прямим ушкодженням сперматозоїдів, опосередкованим вірусом SARS-CoV-2 [84].

Насіннєві каналці – це місця, де утворюються сперматозоїди. АПФ2 високою мірою експресується в клітинах яєчка, в основному розподіляється в

сперматогоніях, клітинах Лейдіга і Сертолі [82,83,145], що вказує на те, що яєчко може бути потенційною мішенню для SARS-CoV-2. Якщо вірус викликає ушкодження цих клітин, це впливає на процес сперматогенезу. Крім того, ділянки АПФ2 рецептора в тканині яєчка можуть містити вірус SARS-CoV-2 з можливим виділенням його в сперму. Теоретично це може пояснити пошкодження яєчок після зараження SARS-CoV-2. Тому подальший вплив SARS-CoV-2 на чоловічий репродуктивний ризик та ембріональний розвиток викликає дедалі більший інтерес у вчених. Дослідження, проведене після спалаху інфекції SARS-COV 2002 року, показало, що орхіт був визнаним ускладненням SARS [146]. Гематотестикулярний бар'єр являє собою фізичний бар'єр між насіннєвими каналцями та капілярною кров'ю, який може запобігти проникненню вірусів, токсинів та імунних клітин у насіннєві каналці. Однак було підтверджено, що деякі віруси, такі як вірус Ебола, вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) та вірус Зіка, проникають через цей бар'єр і викликають імунну відповідь у яєчках [85, 147]. Так само деякі автори вважають, що навіть за наявності гематотестикулярного бар'єру, клітини SARS-CoV-2 розміром 70-100 нм можуть проникати через бар'єр, викликаючи імунну відповідь у яєчках і призводячи до аутоімунного орхіту [95].

Гарячка є одним із поширених симптомів COVID-19, а підвищена температура тіла може перешкоджати сперматогенезу. Дослідження показали, що температура виживання сперматозоїдів не може перевищувати 35°C, що на 2°C нижче за нормальну температуру тіла. Якщо температура перевищує 38,5°C, це впливає на якість сперми терміном до трьох місяців [148]. У результаті навіть нетривала лихоманка може знизити якість сперми, що може призвести до уроджених дефектів у потомства. Сюй та ін [149] повідомили, що мейотичний апоптоз зародкових клітин пов'язаний з високою температурою. Ма та Теміз [96, 97] описали значне зниження відсотка нормальної морфології в аналізі сперми пацієнтів із COVID-19. Автори пояснили це відкриття лихоманкою, що спостерігається у всіх пацієнтів з COVID-19, подібні результати було вивлено в більш ранній літературі [128, 129].

Результати вірусного орхіту, що спостерігаються у зразках розтину [102, 109, 112, 113], в основному характеризувались пошкодженням насіннєвих каналців яєчка, інтерстиціальним набряком з величезним переважанням Т-лімфоцитів і легким лімфоцитарним запаленням. Ці патологічні дані свідчать, що зміни рівнів цитокінів можуть пошкодити сперматогенез [150, 151]. SARS-CoV-2 може порушувати сперматогенну функцію яєчка в пацієнтів із COVID-19 через імунну відповідь, що додатково впливає на здоров'я потомства. Цікаво, що в більшості досліджень, включених до нашого огляду, вірусні геномні матеріали не були виявлені у зразках тканини яєчка (таблиця 2), що можна тільки пояснити, що яєчка навряд чи можуть бути прямо уражені вірусом, але не може заперечувати об'єктивний факт ушкодження яєчок. Ураження яєчок може бути пов'язане з вторинними запальними та імунологічними реакціями [152, 153], гіпертермією, гіпоксією та прийомом стероїдних препаратів. Дослідження показали, що високі постійні температури тіла під час вірусних інфекцій можуть впливати на них [154].

Аутоімунна відповідь, викликана SARS-CoV-2, також може бути одним із факторів ушкодження чоловічої репродуктивної системи. Li H та Yang M [102, 113] проаналізували патологічні зміни яєчок померлих пацієнтів з COVID-19. Результати імуногістохімії показали значне осадження IgG у насіннєвому епітелії сім'яників SARS, що дозволяє припустити імунну відповідь як причину ушкодження. Ці запальні клітини можуть активувати аутоімунну відповідь, щоб безпосередньо зруйнувати насіннєвий епітелій та знизити якість сперми. Декілька досліджень показали, що зараження чоловіків SARS-CoV-2 може призвести до гострого гіпогонадізму, що пов'язано з підвищенням рівня прозапальних цитокінів, головним чином IL-1 β , IL-6 і TNF- α [155-157] та з інтерфероном- γ та опосередкованим IL-4 [158].

SAR-CoV-2 також може діяти через кілька можливих механізмів, які можуть призвести до порушення чоловічих репродуктивних функцій та завдати потенційної шкоди розвитку потомства. SAR-CoV-2 активує чутливі до оксидантів шляхи через запальні реакції, викликаючи цим окисний стрес (ОС).

ОС може викликати пероксидативне пошкодження плазматичної мембрани сперматозоїдів та порушувати цілісність ДНК у ядрі сперматозоїдів. Це призводить до зменшення кількості сперматозоїдів та збільшення кількості абортів [159]. На додаток до інфекції SARS-CoV-2 противірусні препарати, такі як рибавірин, можуть знижувати рівень тестостерону, призводячи до порушень сперматогенезу та деформації сперматозоїдів, які також пов'язані з індукцією ОС [160, 161]. Більше того, COVID-19 викликає психологічний стрес, що викликає системний ОС [162], синтез і вивільнення високих рівнів оксиду азоту, тим самим впливаючи на секрецію андрогенів, порушуючи сперматогенез, пригнічуючи рухливість сперматозоїдів і викликаючи несприятливі наслідки [162, 163].

Параметри сперми дійсно є прямим відображенням впливу на потомство, але зміни рівня гормонів надають непрямі клінічні докази того, що SARS-CoV-2 атакує яєчка. Інфекція SARS-CoV-2 може призвести до чоловічого гіпогонадізму на гострій стадії [164]. І рецептор андрогену, і локуси гена ACE2 знаходяться на хромосомі X. Генетичний поліморфізм цієї хромосоми та подальше посилення дії ендогенних андрогенів можуть пояснити більш високу сприйнятливості чоловіків до інфекції SARS-CoV-2 [165]. Нещодавнє дослідження порівняло 81 пацієнта дітородного віку з COVID-19 та 100 здорових чоловіків того ж віку. Було встановлено, що рівень сироваткового лютеїнізуючого гормону (ЛГ) у групі спостереження був значно вищим, а відношення тестостерону до ЛГ (Т/ЛГ) було значно нижчим, ніж у контрольній групі [166]. Високі рівні запальних цитокінів у пацієнтів з COVID-19, таких як IFN- γ та IL-2, можуть стимулювати перекисне окиснення ліпідів сперматозоїдів людини та збільшувати фрагментацію ДНК сперматозоїдів [167], тим самим порушуючи рухливість та життєздатність сперм. Ці дані свідчать про те, що вірус може відігравати непряму роль, змінюючи гіпоталамо-гіпофізарно-тестикулярну (ГГТ) вісь. Ще одне дослідження показало, що у пацієнтів чоловічої статі було підвищено рівень ЛГ та фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) при зниженому рівні тестостерону. Автори вважають, що рівень тестостерону у пацієнтів з

COVID-19 знижується через вторинну імунну відповідь, тобто інфекція SARS-CoV-2 пригнічує незалежний від HPT тестостерон [169-171].

Досі не було отримано остаточних даних для відстеження репродуктивних функцій у чоловіків, які перехворіли на COVID-19. Таким чином, наш огляд може бути орієнтиром для майбутніх досліджень у галузі доказової медицини.

Висновки. Вплив інфекції SARS-CoV-2 на чоловічу репродуктивну систему є новою областю досліджень. Аналізуючи включені до огляду дослідження, ми зробили кілька висновків. По-перше, є прямі докази того, що COVID-19 може викликати орхіт через імунні або запальні реакції, які потенційно ушкоджують сперматогенез, знижують якість сперми у пацієнтів із помірною інфекцією та надалі негативно впливають на репродуктивну функцію чоловіків. По-друге, потрапляння SARS-CoV-2 у сперму або присутність у яєчках не має переконливих доказів для пацієнтів з легкими та помірними симптомами або одужаючими від COVID-19, а ризик впливу на чоловічу репродуктивну систему мінімальний. COVID-19 викликає поліорганне ураження, в тому числі репродуктивної системи, що викликає побоювання щодо наслідків на репродуктивну систему в майбутньому.