

ПАНДЕМИЯ COVID-19 И МУЖСКАЯ ФЕРТИЛЬНОСТЬ: КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

Мини-обзор

© 2021 А. Абдель-Монеим

*Molecular Physiology Division, Faculty of Science, Beni-Suef University, 62511 Beni-Suef, Egypt;
e-mail: adel_men2020@yahoo.com, adel.hassan@science.bsu.edu.eg*

Поступила в редакцию 21.10.2020

После доработки 03.01.2021

Принята к публикации 07.01.2021

Пандемия нового коронавирусного заболевания-2019 (COVID-19), вызванная тяжёлым острым респираторным синдромом коронавируса 2 (SARS-CoV-2), стала серьёзной чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения во всем мире. По состоянию на 01 января 2021 года было зарегистрировано более 82,6 миллиона подтверждённых случаев заболевания COVID-19 и 1,8 миллиона смертей. Хотя это заболевание в первую очередь поражает лёгкие, могут возникнуть повреждения других органов, таких как сердце, почки, печень и яички. Яички – краеугольный камень мужского воспроизводства, а репродуктивное здоровье – самый ценный ресурс для продолжения рода. Учитывая уникальную природу SARS-CoV-2, механизмы его воздействия на яички еще до конца не изучены. В частности, было обнаружено, что коронавирусы проникают в клетку-мишень через рецептор, ангиотензинпревращающий фермент 2, который встречается в дыхательных, желудочно-кишечных, сердечно-сосудистых, мочевыводящих путях и репродуктивных органах, таких как яички. Исследования коронавируса показали, что яички могут быть потенциальной мишенью для инфекции SARS-CoV-2. Однако первая этиопатогенная концепция, предложенная текущими гипотезами, указывает на то, что вирус может проникать в яички через клеточный рецептор, ангиотензинпревращающий фермент 2. Кроме того, активированный воспалительный ответ в яичках, связанная с заболеванием высокая температура и применяемые при лечении COVID-19 лекарства могут влиять на изменения в яичках. Хотя данные о наличии мРНК SARS-CoV-2 в сперме остаются противоречивыми, это может указывать исследователям на необходимость уделять более пристальное внимание заболеваниям, передающимся половым путем, а также мужской фертильности после выздоровления от COVID-19. В настоящем обзоре обобщены последние данные о дисфункции яичек, связанной с COVID-19, и обсуждаются возможные механизмы патогенности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, SARS-CoV-2, яичко, манифестация, патогенность, мужская фертильность.

DOI: 10.31857/S0320972521040011

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия нового коронавирусного заболевания-2019 (COVID-19), вызванная тяжёлым острым респираторным синдромом коронавируса 2 (SARS-CoV-2), является актуальной глобальной проблемой общественного здравоохранения с экспоненциальным ростом числа инфекций во всем мире [1]. Пандемия COVID-19

Принятые сокращения: ACE2 – ангиотензинпревращающий фермент 2; COVID-19 – новая коронавирусная болезнь-2019; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ЛГ – лютеинизирующий гормон; ТТ – тестостерон; ИЛ – интерлейкин; SARS – тяжёлый острый респираторный синдром; SARS-CoV – тяжёлый острый респираторный синдром коронавируса; SARS-CoV-2 – тяжёлый острый респираторный синдром коронавируса 2; TMPRSS2 – трансмембранная сериновая протеаза 2-го типа (transmembrane protease serine 2).

затронула 213 стран, где, по состоянию на 01 января 2021 года, было зарегистрировано более 82,6 миллиона подтверждённых случаев COVID-19 и 1,8 миллиона смертей, связанных с этой болезнью [2]. Недавние сообщения показывают, что почти 58% инфицированных SARS-CoV-2 – мужчины, что делает мужской пол одним из факторов риска развития COVID-19 [3]. Хотя COVID-19 в первую очередь проявляется как острое респираторное заболевание, он также может поражать другие органы, такие как почки, сердце, яички и печень [4].

К сожалению, у пациентов с тяжёлым острым респираторным синдромом (SARS) были выявлены повреждения яичек и нарушения сперматогенеза, причем у всех инфицированных вирусом тяжёлого острого респираторного синдрома коронавируса (SARS-CoV) в яичках

наблюдалась широко распространенная деструкция половых клеток, небольшое количество или полное отсутствие сперматозоидов в семенных канальцах и лейкоцитарная инфильтрация [5]. Таким образом, из-за сходства между SARS-CoV и SARS-CoV-2 был заподозрен орхитоподобный синдром у пациентов мужского пола с SARS-CoV-2 [6]. Основным рецептором клетки-хозяина для SARS-CoV или SARS-CoV-2 является ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2). Рецепторы ACE2 широко распространены и высоко экспрессируются в сердце, лёгких, почках и яичках [7]. Поэтому, вероятно, SARS-CoV-2 может оказывать неблагоприятное репродуктивное воздействие на мужчин посредством ACE2 или других факторов, приводя к повреждению яичек у пациентов мужского пола. Особое внимание следует уделить потенциальному риску SARS-CoV-2 для мужской фертильности [8]. Яички – краеугольный камень мужского воспроизводства, а репродуктивное здоровье – самый ценный ресурс для продолжения рода. Однако мало что известно о возможном краткосрочном и долгосрочном воздействии COVID-19 на мужскую репродуктивную систему. Этот обзор, анализируя последние исследования, позволяет по-новому взглянуть на клинические проявления и возможную патогенность инфекции SARS-CoV-2, связанные с повреждением яичек.

COVID-19 И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ПОВРЕЖДЕНИЕМ ЯИЧЕК

Орхит яичек. Предыдущие исследования показали, что ряд вирусов может инфицировать яички, включая вирус паротита, ВИЧ и SARS-CoV [5, 9]. Из-за того, что новый вирус SARS-CoV-2 имеет 76% гомологии аминокислотной последовательности с SARS-CoV, можно предположить, что SARS-CoV-2 может обладать способностью проникать в яичко. Действительно, Gagliardi et al. [10] сообщали о случае орхоэпидидимита, связанного с инфекцией SARS-CoV-2. Кроме того, у шести пациентов с SARS-CoV наблюдались признаки орхита и повреждения яичек, включая уменьшение количества половых клеток и апоптотическую гибель с лейкоцитарной инфильтрацией интерстиция. Гистопатологические данные показали воспалительные инфильтрации и накопление иммуноглобулина G особенно в семенном эпителии, интерстиции, дегенеративных половых клетках и клетках Сертоли [5]. Этот вывод согласуется с результатами, представленными в исследовании Pan

et al. [11], где у 6 из 34 мужчин, выздоровевших после инфекции SARS-CoV-2, появились неприятные ощущения в мошонке. Кроме того, бразильское исследование тяжёлых случаев COVID-19 выявило орхит с фибриновыми микротромбами в двух исследуемых яичках [12]. Аналогичным образом обследование 12 скончавшихся от COVID-19 мужчин в Китае показало выраженное повреждение семенных клеток, снижение количества клеток Лейдига и умеренное лимфоцитарное воспаление [13]. В другом исследовании предположили, что орхит мог быть вызван васкулитом, учитывая взаимосвязь COVID-19 с нарушениями свертываемости крови, и что сегментарная васкуляризация яичка может быть вызвана орхитоподобным синдромом [6]. Таким образом, вышеупомянутые данные предполагают, что SARS-CoV-2 может способствовать ультраструктурным повреждениям яичек и орхиту у мужчин с тяжёлыми случаями инфицирования.

Аномалии половых гормонов. Что касается секреции андрогенов, то снижение общего тестостерона (ТТ) и рассчитываемого свободного ТТ с повышенным уровнем лютеинизирующего гормона (ЛГ), регистрируемое в тяжёлых случаях COVID-19, достоверно коррелировало с повышением лактатдегидрогеназы в плазме, а уровни ферритина и нейтрофилов – со снижением количества лимфоцитов [14]. Эти данные подтверждают результаты другого исследования, которое показало значительное снижение уровня ТТ в сыворотке крови у 113 пациентов (51,1%) с тяжёлой формой COVID-19, рассматривая это, как негативный прогностический фактор прогрессирования COVID-19 [15]. Кроме того, недавнее исследование 119 мужчин с COVID-19 показало, что инфицированные мужчины имели слегка пониженный общий уровень ТТ и повышенный уровень ЛГ в сыворотке крови, а также пониженное соотношение ТТ/ЛГ и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ)/ЛГ по сравнению с 273 здоровыми мужчинами того же возраста [16]. Аналогичное немецкое исследование показало, что у мужчин с тяжёлой формой COVID-19 наблюдался повышенный уровень ЛГ и ФСГ при снижении уровня ТТ и дигидротестостерона [17]. Примечательно, что повышение уровня ЛГ в сыворотке крови у мужчин, больных COVID-19, вероятно, может ингибировать цепь гипоталамус–гипофиз–яички, что, возможно, объясняет первичное повреждение клеток Лейдига [18]. Более того, низкий уровень ТТ был наиболее важным прогностическим гормональным фактором больничной летальности у пожилых мужчин [19]. Соответственно, COVID-19 может ин-

Клинические проявления дисфункции яичек, и ассоциация с патогенностью SARS-CoV-2

Дисфункция яичек	Воздействие	Кол-во случаев	Номер ссылки
Клинические проявления	вирусный орхит зарегистрирован у 6 больных; вирус в сперме не обнаружен	34	[11]
	у 12 скончавшихся пациентов было обнаружено выраженное повреждение семенных клеток; у 11 скончавшихся пациентов вирус в яичках не обнаружен, но у одного из пациентов результат был положительным	12	[13]
	снижение уровня общего и свободного ТТ; уровень ЛГ в сыворотке крови был повышен	31	[14]
	значительное снижение уровня ТТ в сыворотке крови у 113 пациентов (51,1%) с тяжёлой формой COVID-19	221	[15]
	умеренное снижение уровня ТТ; уровень ЛГ был повышен; соотношение ТТ/ЛГ и ФСГ/ЛГ было пониженным	119	[16]
	уровень ЛГ и ФСГ был повышен; снижение уровня ТТ и дигидротестостерона	35	[17]
	РНК SARS-CoV-2 не была обнаружена в 12 образцах спермы и биопсии яичек	12	[23]
	положительный результат на SARS-CoV-2 у 6 пациентов (15,8%) в 34 образцах спермы вирус не обнаружен	38 34	[22] [24]
Инфицирование через рецептор ACE2	экспрессия ACE2 и TMPRSS2 главным образом в клетках семенных протоков, сперматогониях, клетках Лейдига, примордиальных половых клетках и клетках Сертоли		[7, 27–33]
Воспалительный ответ и устойчивая высокая температура	цитокины могут усиливать воспаление и вызывать орхит у пациентов гипервоспалительное состояние с устойчивой высокой температурой, влияющие на функцию яичек		[5, 33, 36, 37] [39–43]
Повреждения яичек, связанные с медикаментозным лечением	глюкокортикоиды и стресс вызвали повреждение яичек; рибавирин снижал уровень ТТ и подавлял сперматогенез		[22, 45]
	лопинавир/ритонавир могут ингибировать сперматогенез		[46]
	хлорохинфосфат влияет на сперматогенез и эпидидимальную функцию		[47]

Примечание. Принятые сокращения: ACE2 – ангиотензинпревращающий фермент 2; ТТ – тестостерон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ЛГ – лютеинизирующий гормон; SARS-CoV-2 – тяжелый острый респираторный синдром коронавируса 2; TMPRSS2 – трансмембранная сериновая протеаза 2-го типа.

дуцировать острый гипогонадизм у мужчин, который клинически проявляется снижением уровня ТТ (таблица).

Обнаружение вируса в семенной жидкости. На сегодняшний день нет чётких сведений о передаче SARS-CoV-2 половым путём, и доказательства присутствия SARS-CoV-2 в сперме остаются ограниченными. В последнее время появились противоречивые данные о наличии SARS-CoV-2 в сперме пациентов с диагнозом COVID-19. Между тем лица, инфицированные SARS-CoV-2,

должны принимать все возможные меры предосторожности, чтобы свести к минимуму возможный риск передачи инфекции половым путём [20]. Хотя реальную картину фертильности пациентов с диагнозом COVID-19 еще предстоит изучить, Американское общество репродуктивной медицины (ASRM) и Общество вспомогательных репродуктивных технологий (SART) уже опубликовали предупреждения о передаче SARS-CoV-2 половым путем [21]. Важно отметить, что среди 38 пациентов с COVID-19, пре-

доставивших образцы спермы, 6 пациентов (15,8%) имели положительные результаты на ПНК SARS-CoV-2, в том числе 4 из 15 пациентов (26,7%), находящихся в острой стадии инфекции, и 2 из 23 выздоравливали (8,7%) [22].

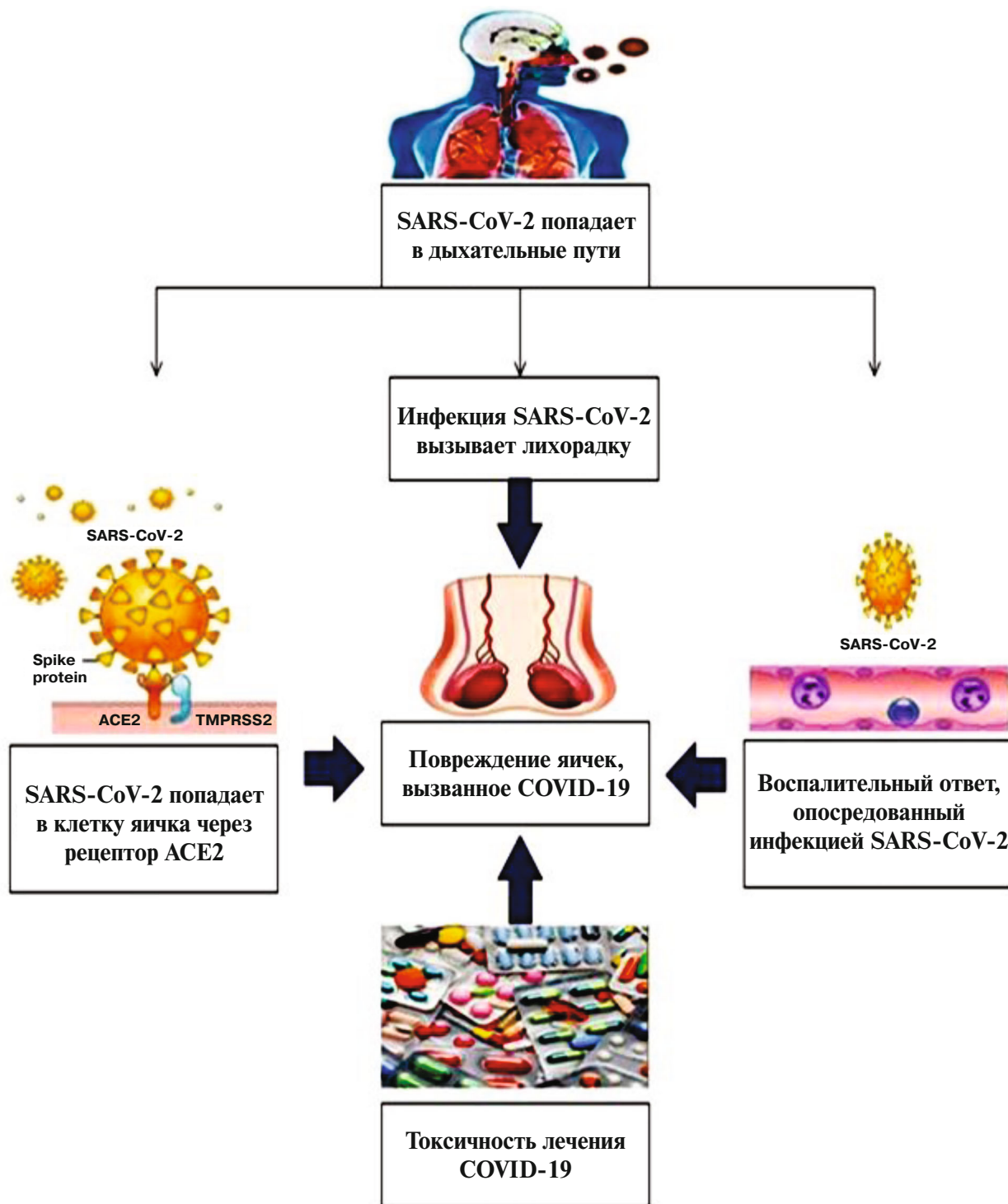
Напротив, Pan et al. [11] сообщили об отсутствии вируса в сперме пациентов через 29–36 дней после выздоровления, хотя симптомы вирусного орхита проявились у 19% пациентов с COVID-19, и 6 мужчин почувствовали лёгкий дискомфорт в мошонке во время болезни. Кроме того, Song et al. [23] исследовали 12 образцов спермы у пациентов с COVID-19 и биопсию яичек скончавшегося пациента. ПНК SARS-CoV-2 не была обнаружена в образцах спермы и биопсии яичек. Авторы пришли к выводу, что, хотя в образцах спермы не был обнаружен SARS-CoV-2, не может быть исключена вероятность заражения яичек на ранней и симптоматической фазе инфекции при инфицировании некоторых других органов, таких как лёгкие, сердце и кишечник. Holtmann et al. [24] также не обнаружили ПНК SARS-CoV-2 в сперме 34 выздоровевших или остро инфицированных мужчин с SARS-CoV-2 в среднем через 43 дня после постановки диагноза. Кроме того, среди 12 скончавшихся пациентов с COVID-19 тестикулярная ткань 11 пациентов была отрицательна на ПНК SARS-CoV-2, в то время как один из пациентов оказался положительным на вирус. Однако у пациентов с COVID-19 были обнаружены серьезно поврежденные семенные каналцы, уменьшенное количество клеток Сертоли и небольшие воспалительные инфильтраты в интерстиции [13] (таблица). Таким образом, данные, полученные от 132 кумулятивных пациентов в ходе 7 исследований показали, что вирус присутствовал в сперме 7 (5%) пациентов с COVID-19 [11, 13, 22–26].

Более того, Ma et al. [16] сообщили, что 4 пациента с COVID-19 (33,3%, 4/12) имели низкую подвижность сперматозоидов. Продолжительность между сбором спермы и началом заболевания варьировала от 56 до 109 дней (в среднем 78,5 дня). Однако у выздоровевших участников, у которых проявлялись умеренные симптомы, требующие госпитализации, наблюдалось заметное негативное влияние на такие параметры спермы, как концентрация сперматозоидов, общее количество сперматозоидов и общее количество прогрессивных подвижностей по сравнению с контролем. Это открытие указывает на то, что инфекция SARS-CoV-2 оказывает краткосрочное влияние на сперматогенез у пациентов с умеренными симптомами, связанными с COVID-19 [24]. Примечательно, Yang et al. [13] заявили, что COVID-19 может вызывать пов-

реждение ткани яичек и влиять на фертильность, особенно у молодых мужчин, что подчеркивает необходимость изучения функции яичек после выздоровления.

COVID-19 И ТЕСТИКУЛЯРНАЯ ПАТОГЕННОСТЬ

Прямая инвазия яичек SARS-CoV-2. Рецепторы ACE2 вездесущи и высоко экспрессируются в нескольких органах, таких как сердце, кишечник, лёгкие, почки, яички и мозг [7], они непосредственно влияют на инвазию трех штаммов коронавируса в клетки человека: SARS-CoV, NL63 и SARS-CoV-2. Семенные каналцы составляют до 90% яичек человека; клетки Сертоли и половые клетки экспрессируют ACE2, что делает их потенциальным очагом инфекции SARS-CoV-2, которая впоследствии влияет на сперматогенез (рисунок). Интересно, что из всех тестикулярных клеток самый высокий уровень мРНК ACE2 обнаружили в клетках семенных каналцев, сперматогониях, клетках Лейдига, примордиальных половых клетках и в клетках Сертоли. Во время обследования пациентов с COVID-19 было отмечено значительное повреждение семенных каналцев, уменьшение количества клеток Лейдига и умеренное лимфоцитарное воспаление [7, 27]. Физиологическая роль ACE2 в клетках Лейдига включает контроль стероидогенеза и сперматогенеза, модуляцию синтеза ТТ и регуляцию местной сосудистой регуляторной системы для балансирования объема интерстициальной жидкости путём контроля превращения ангиотензина II в ангиотензин I [14, 28]. Кроме того, при гистопатологическом исследовании у 3 из 6 мужчин с COVID-19, которым сделали биопсию, было обнаружено нарушение сперматогенеза. Гистологическое окрашивание у одного пациента с COVID-19 продемонстрировало интерстициальную макрофагальную и лейкоцитарную инфильтрацию. Кроме того, иммунофлуоресцентный анализ биопсий пациентов с COVID-19 показал прямую корреляцию между повышенным количеством рецепторов ACE2 и нарушением сперматогенеза, что указывает на возможный механизм того, как SARS-CoV-2 заражает яички [29]. На основании того, что в яичках высокий уровень экспрессии ACE2, Li et al. [30] пришли к выводу, что SARS-CoV-2 проникает в интерстиций яичек, циркулируя в кровотоке во время активной виремии, и что клетки Лейдига могут быть одной из первоначальных мишеней. Более того, экспрессия ACE2 в яичках была связана с возрастом, самый высокий уровень



Краткая схема вероятного патогенеза повреждения яичек, вызванного COVID-19. Принятые сокращения: ACE2 – ангиотензинпревращающий фермент 2; SARS-CoV-2 – тяжелый острый респираторный синдром коронавируса 2. (С цветным вариантом рисунка можно ознакомиться в электронной версии статьи на сайте: <http://sciencejournals.ru/journal/biokhsm/>.)

экспрессии ACE2 наблюдался у 30-летних пациентов, в то время как 60-летние пациенты показали самую низкую экспрессию ACE2 в яичках [31], что позволяет предположить, что

более молодые мужчины с COVID-19 имели значительно более высокий риск повреждения яичек по сравнению с мужчинами старшего возраста.

Кроме того, эффективное проникновение SARS-CoV-2 в клетки-хозяева зависит не только от присутствия рецепторов ACE2, но и от сериновой протеазы клетки, то есть трансмембранной сериновой протеазы 2-го типа (TMPRSS2), которая расщепляет S-белок коронавируса человека на мембране, и то и другое важно для проникновения вируса в клетку [32]. В дополнение к ACE2, TMPRSS2 также экспрессируется в сперматогониях, клетках Лейдига и клетках Сертоли, обеспечивая потенциальный путь проникновения SARS-CoV-2 в эти клетки [33]. Предположительно, вирус связывается с ACE2 и TMPRSS2 в ткани яичек, вызывая свои побочные эффекты. Важно отметить, что Abobaker и Raba [34] подчеркнули возможность повреждения яичек и последующего мужского бесплодия после инфицирования SARS-CoV-2; повреждения яичек могут быть вызваны либо прямой вирусной инвазией посредством связывания с рецептором ACE2, либо как побочное явление воспалительного иммунного ответа.

Воспалительный ответ, вызванный SARS-CoV-2. Хотя цитокины играют жизненно важную роль в функции яичек, они также способствуют проявлению патологических отклонений [35]. Повышенные концентрации цитокинов после вирусной инфекции могут влиять на сперматогенез и стероидогенез, тем самым серьёзно влияя на фертильность [36] (рисунок). Примечательно, что воспаление яичек вызывает повышенную активность интерлейкинов (IL) (IL-1 β , IL-1 α и IL-6) и фактора некроза опухоли- α (TNF α), что оказывает вредное воздействие на половые клетки и воспалительные состояния яичек, которые мешают процессу сперматогенеза [37]. Кроме того, ACE2, присутствующий на клетках Лейдига, может влиять на локальные микрососудистые потоки и проницаемость и способствовать воспалению, которое противоречит роли клеток Лейдига, тем самым ингибируя выработку ТТ и повреждая клетки семенных канальцев [5]. Таким образом, SARS-CoV-2 проникает в мужской репродуктивный тракт во время острой инфекции через ACE2, присутствующий в клетках семенных канальцев. Вирус часто остается там только на несколько дней, возможно потому, что яички — это участки с повышенным иммунитетом [22]. В частности, известно, что иммуносупрессивные свойства клеток Сертоли и макрофагов яичек играют жизненно важную роль в подавлении воспаления и уменьшении повреждений яичек, связанных с вирусами. Тем не менее воспаление, вызванное COVID-19, может оказывать временное воздействие на целостность гематотестикулярного барьера (ГТБ), что может негативно повли-

ять на сперматогенез [33]. SARS-CoV-2 может вызывать избыток ACE2 через рецепторы ACE2 и способствовать типичной воспалительной реакции, которая может нарушать функцию клеток Лейдига и Сертоли. Провоспалительные цитокины, высвобождаемые клетками Лейдига и Сертоли, могут активировать аутоиммунный ответ и повредить эпителий яичек, приводя к аутоиммунному орхиту [5]. Соответственно, несмотря на их благоприятный иммунный статус, яички не могут быть защищены от общего иммунного ответа. Лейкоцитарная инфильтрация, а также CD3⁺ Т-лимфоциты и CD68⁺ макрофаги в интерстициальной ткани яичек могут вырабатывать интерфероны, которые также могут снижать выработку тестостерона [36]. Более того, истощение ТТ также связано с аутоиммунными заболеваниями и повышением уровня биомаркеров воспаления, таких как С-реактивный белок (СРБ), IL-6 и TNF α [38].

Повышенная температура, связанная с COVID-19. Гиперактивный иммунный ответ, наряду с цитокиновым штормом после инфицирования SARS-CoV-2, поражают многие органы, включая сердце, печень, почки и яички. Примечательно, что высокая температура, как дополнительный фактор риска пандемии COVID-19, может повлиять на мужскую фертильность. Что еще более важно, гипервоспалительное состояние с устойчивой высокой температурой, молниеносной и фатальной гиперцитокинемией было связано с полиорганной недостаточностью [39]. Сильный воспалительный ответ, связанный с высокой температурой, активацией иммунных клеток и медиаторами воспаления, такими как интерфероны и цитокины, может влиять на функцию яичек [40, 41] (рисунок). Гипотеза о том, что высокая температура и повышение температуры яичек способствуют дефициту сперматозоидов, была общепринятой. Учитывая, что на сперматогенез может влиять высокая температура, вызванная COVID-19, такие параметры спермы, как концентрация и подвижность сперматозоидов, могут быть снижены в течение 72–90 дней после инфицирования вирусом [42]. Более того, участники, у которых зафиксировали сильное повышение температуры, вызванное COVID-19, как правило, имели более низкое количество подвижных сперматозоидов, а также снижение концентрации и общего количества сперматозоидов [43].

COVID-19 и гонадотоксические препараты. Интерферон- α и рибавирин (в сочетании с интерфероном или лопинавиром/ритонавиром), а также хлорохинфосфат были рекомендованы в качестве лекарств от COVID-19 [44]. Исследования на животных показали, что введение рибави-

вирина снижает уровень ТТ и ингибирует сперматогенез [45], в то время как лопинавир/ритонавир также ингибируют сперматогенез у крыс, вероятно, из-за окислительного стресса и воспаления [46]. К сожалению, дисфункция яичек может быть вызвана глюкокортикоидами и стрессом, проявившимся из-за инфекционного заболевания и психологического кризиса, вызванными COVID-19 [22] (рисунок). Кроме того, было обнаружено, что хлорохинфосфат влияет на сперматогенез и эпидидимальную функцию у самцов крыс, что указывает на то, что медикаментозное лечение в больницах может влиять на функцию мужских яичек человека у пациентов с COVID-19 [47] (таблица).

К сожалению, вышеупомянутые первичные исследования мужской фертильности имеют некоторые ограничения, связанные с размером выборки, методологией исследования и течением заболевания. Поэтому для повышения уровня доказательности и лучшего понимания влияния SARS-CoV-2 на репродуктивную функцию мужчин и здоровье яичек, необходимы дальнейшие всесторонние исследования на всех уровнях. К счастью, недавно исследователи запустили перспективный многомерный проект андрологических исследований (PROTEGGIMI, prospective multidimensional andrological research project) для развития международного сотрудничества в области регистрации данных гормональных и геномных исследований в надежде заполнить недавний пробел в знаниях для понимания связи между SARS-CoV-2 и влиянием этого заболевания на мужчин [48].

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ

Учитывая новизну пандемии COVID-19, долгосрочные исследования ее влияния на мужскую фертильность отсутствуют. Тем не менее в ряде исследований изучалось влияние длительной вирусной инфекции на репродуктивную функцию мужчин. Известно, что некоторые вирусы, такие как вирусы папилломы человека, гепатита В (HBV) и гепатита С (HCV), вирусы герпеса человека, вирусы гриппа, цитомегаловирусы, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирус эпидемического паротита, вирусы Зика и Эбола, вызывают орхит и влияют на мужскую фертильность [49]. Интересно, что исследование 298 пациентов с паротитным орхитом показало, что у 24% взрослых мужчин и у 38% подростков наблюдались аномалии спермы в течение 3 лет после выздоровления. По край-

ней мере 24% взрослых и 38% молодых людей имели аномальные эякуляты даже через 3 года после орхита [50]. Ультразвуковое исследование 8 пациентов с паротитным орхитом через 40–230 дней после выздоровления выявило атрофию яичек с появлением продолговатой формы, гетерогенную низкую эхогенность и снижение кровоснабжения [51]. Проведенное после аутопсии 57 пациентов с хроническим ВИЧ исследование показало, что гистологические характеристики яичек имеют несколько более низкую степень сперматогенеза, а также повышенное утолщение клеточной мембраны и интерстициальный фиброз [52]. Кроме того, пациенты мужского пола с хроническим HCV показали более низкий уровень общего тестостерона в сыворотке, имели более низкое общее количество сперматозоидов, количество подвижных сперматозоидов, а также аномальную морфологию сперматозоидов по сравнению с контрольной группой здоровых мужчин [53]. В другом исследовании на сперме пациентов с хроническим HBV наблюдаемые результаты показали худшую морфологию сперматозоидов со снижением подвижности, жизнеспособности и концентрации сперматозоидов по сравнению со здоровыми испытуемыми [54].

Примечательно, что РНК вируса Эбола может быть обнаружена в семенной жидкости более чем через 13 месяцев после заражения [55]. Более того, исследование персистенции вируса после вспышки вируса Эбола в 2014–2016 гг. выявило присутствие РНК вируса Эбола в семенной жидкости в течение 565 дней после заражения [56]. Кроме того, среди группы из 135 пациентов мужского пола с вирусом Эбола, которые находились под наблюдением с 2015 по 2017 год, 8% сообщили об эректильной дисфункции, а 12% – о снижении либидо [57]. Что касается вируса Зика, Counotte et al. [58] сообщили о наличии идентификации РНК вируса Зика в сперме в среднем в течение 40–370 дней. Однако Avelino-Silva et al. [59] обнаружили нормальную концентрацию половых гормонов в сыворотке крови и отрицательное значение РНК вируса Зика в сперме в образцах 6 пациентов через 1 год после заражения вирусом Зика, хотя в трех образцах наблюдалось нарушение подвижности, а у одного пациента было зарегистрировано низкое количество сперматозоидов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нынешний обзор допускает, что недавняя пандемия коронавируса COVID-19 оказывает различное воздействие на мужское репродук-

тивное здоровье. Стоит отметить, что было недостаточно данных о мужской репродуктивной системе у пациентов с COVID-19, в то время как наиболее актуальные доказательства получены из небольших исследований без доступных данных долгосрочного наблюдения. В совокупности несколько гипотез этиопатогенеза предполагают, что инфекция SARS-CoV-2 может быть ответственна за нарушение функции яичек. ACE2 в основном экспрессируется в сперматогониях, клетках Лейдига и Сертоли яичка человека, что может привести к дисфункции яичек у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. Кроме того, повреждение яичек может быть связано с воспалительным ответом и воспалением, связанным с высокой температурой, а в тяжёлых

случаях – с приёмом лекарств. Таким образом, клинические и трансляционные (краткосрочные/долгосрочные) исследования в более крупных группах субъектов, инфицированных на настоящий момент, необходимы для оценки влияния COVID-19 на сперматогенез человека, определения защитных мер и лечебных подходов против повреждения яичек, а также формирования чётких выводов.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Эта статья не содержит никаких исследований с участием людей или животных, выполненных автором.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wu, Z., and McGoogan, J. M. (2020) Characteristics and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention, *JAMA*, **323**, 1239-1242.
2. World Health Organization (2020) WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Data last updated: 2021/3/12, URL: <https://covid19.who.int>.
3. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., et al. (2020) Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study, *Lancet*, **395**, 1054-1062.
4. Wang, T., Du, Z., Zhu, F., Cao, Z., An, Y., et al. (2020) Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19, *Lancet*, **395**, e52, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30558-4.
5. Xu, J., Qi, L., Chi, X., Yang, J., Wei, X., et al. (2006) Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS), *Biol. Reprod.*, **74**, 410-416.
6. Corona, G., Baldi, E., Isidori, A. M., Paoli, D., Pallotti, F., et al. (2020) SARS-CoV-2 infection, male fertility and sperm cryopreservation: a position statement of the Italian Society of Andrology and Sexual Medicine (SIAMS) (Società Italiana di Andrologia e Medicina della Sessualità), *J. Endocrinol. Invest.*, **43**, 1153-1157.
7. Verdecchia, P., Cavallini, C., Spanevello, A., and Angeli, F. (2020) The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection, *Eur. J. Intern. Med.*, **76**, 14-20.
8. Li, R., Yin, T., Fang, F., Li, Q., Chen, J., et al. (2020) Potential risks of SARS-CoV-2 infection on reproductive health, *Reprod. Biomed. Online*, **41**, 89-95.
9. Ding, Y., He, L., Zhang, Q., Huang, Z., Che, X., et al. (2004) Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways, *J. Pathol.*, **203**, 622-630.
10. Gagliardi, L., Bertacca, C., Centenari, C., Merusi, I., Parolo, E., et al. (2020) Orchiepididymitis in a Boy With COVID-19, *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **39**, e200-e202.
11. Pan, F., Xiao, X., Guo, J., Song, Y., Li, H., et al. (2020) No evidence of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019, *Fertil. Steril.*, **113**, 1135-1139.
12. Nunes Duarte-Neto, A., de Almeida Monteiro, R. A., da Silva, L., Malheiros, D., de Oliveira, E. P., et al. (2020) Pulmonary and systemic involvement of COVID-19 assessed by ultrasound-guided minimally invasive autopsy, *Histopathology*, **77**, 186-197, doi: 10.1111/his.14160.
13. Yang, M., Chen, S., Huang, B., Zhong, J. M., Su, H., et al. (2020) Pathological findings in the testes of COVID-19 patients: clinical implications, *Eur. Urol. Focus*, **6**, 1124-1129.
14. Rastrelli, G., Di Stasi, V., Inglese, F., Beccaria, M., Garuti, M., et al. (2020) Low testosterone levels predict clinical adverse outcomes in SARS-CoV-2 pneumonia patients, *Andrology*, **9**, 88-98, doi: 10.1111/andr.12821.
15. Çayan, S., Uğuz, M., Saylam, B., and Akbay, E. (2020) Effect of serum total testosterone and its relationship with other laboratory parameters on the prognosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in SARS-CoV-2 infected male patients: a cohort study, *Aging Male*, doi: 10.1080/13685538.2020.1807930.
16. Ma, L., Xie, W., Li, D., Shi, L., Ye, G., et al. (2020) Evaluation of sex-related hormones and semen characteristics in reproductive-aged male COVID-19 patients, *J. Med. Virol.*, doi: 10.1002/jmv.26259.
17. Schroeder, M., Tuku, B., Jarczak, D., Nierhaus, A., Bai, T., et al. (2020) The majority of male patients with COVID-19 present low testosterone levels on admission to intensive care in Hamburg, Germany: a retrospective cohort study, *medRxiv*, doi: 10.1101/2020.05.07.20073817.
18. Pal, R., and Banerjee, M. (2020) COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored, *J. Endocrinol. Invest.*, **43**, 1027-1031.
19. Iglesias, P., Prado, F., Macías, M. C., Guerrero, M. T., Muñoz, A., et al. (2014) Hypogonadism in aged hospitalized male patients: prevalence and clinical outcome, *J. Endocrinol. Invest.*, **37**, 135-141.
20. Cardona Maya, W. D., Du Plessis, S. S., and Velilla, P. A. (2020) SARS-CoV-2 and the testis: similarity with other viruses and routes of infection, *Reprod. Biomed. Online*, **40**, 763-764.
21. Society for Assisted Reproductive Technology (SART) (2020) SART and ASRM issue advice for infertility patients concerning the novel coronavirus (COVID-19), URL: <https://www.Sart.Org/news-and-publications/news->

- and-research/press-releases-and-bulletins/sart-and-asrm-issue-advice-for-infertility-patients-concerning-the-novel-coronavirus-covid-19/.
22. Li, D., Jin, M., Bao, P., Zhao, W., and Zhang, S. (2020) Clinical characteristics and results of Semen tests among men with Coronavirus disease 2019, *JAMA Netw. Open*, **3**, e208292, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8292.
 23. Song, C., Wang, Y., Li, W., Hu, B., Chen, G., et al. (2020) Absence of 2019 novel coronavirus in semen and testes of COVID-19 patients, *Biol. Reprod.*, **103**, 4-6, doi: 10.1093/biolre/ioaa050.
 24. Holtmann, N., Edimiris, P., Andree, M., Doehmen, C., Baston-Buest, D., et al. (2020) Assessment of SARS-CoV-2 in human semen – a cohort study, *Fertil. Steril.*, **114**, 233-238.
 25. Paoli, D., Pallotti, F., Colangelo, S., Basilico, F., Mazzuti, L., et al. (2020) Study of SARS-CoV-2 in semen and urine samples of a volunteer with positive naso-pharyngeal swab, *J. Endocrinol. Invest.*, **43**, 1819-1822, doi: 10.1007/s40618-020-01261-1.
 26. Ning, J., Li, W., Ruan, Y., Xia, Y., Wu, X., et al. (2020) Effects of 2019 Novel Coronavirus on male reproductive system: a retrospective study, *Preprints*, doi: 10.20944/preprints202004.0280.v1.
 27. Liu, X., Chen, Y., Tang, W., Zhang, L., Chen, W., et al. (2020) Single-cell transcriptome analysis of the novel coronavirus (SARS-CoV-2) associated gene ACE2 expression in normal and non-obstructive azoospermia (NOA) human male testes, *Sci. China Life Sci.*, **63**, 1006-1015.
 28. Younis, J. S., Abassi, Z., and Skorecki, K. (2020) Is there an impact of the COVID-19 pandemic on male fertility? The ACE2 connection, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **318**, E878-E880.
 29. Achua, J. K., Chu, K. Y., Ibrahim, E., Khodamoradi, K., Delma, K. S., et al. (2020) Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections on testis, *World J. Mens Health*, **38**, e56, doi: 10.5534/wjmh.200170.
 30. Li, M. Y., Li, L., Zhang, Y., and Wang, X. S. (2020) Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues, *Infect. Dis. Poverty*, **9**, 45, doi: 10.1186/s40249-020-00662-x.
 31. Shen, Q., Xiao, X., Aierken, A., Yue, W., Wu, X., et al. (2020) The ACE2 expression in Sertoli cells and germ cells may cause male reproductive disorder after SARS-CoV-2 infection, *J. Cell. Mol. Med.*, **24**, 9472-9477.
 32. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., et al. (2020) SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor, *Cell*, **181**, 271-280.e8.
 33. Wang, Z., and Xu, X. (2020) scRNA-seq profiling of human testes reveals the presence of the ACE2 receptor, a target for SARS-CoV-2 infection in spermatogonia, Leydig and Sertoli cells, *Cells*, **9**, 920, doi: 10.3390/cells9040920.
 34. Abobaker, A., and Raba, A. A. (2020) Does COVID-19 affect male fertility? *World J. Urol.*, doi: 10.1007/s00345-020-03208-w.
 35. Loveland, K. L., Klein, B., Pueschl, D., Indumathy, S., Bergmann, M., et al. (2017) Cytokines in male fertility and reproductive pathologies: immunoregulation and beyond, *Front. Endocrinol.*, **8**, 307, doi: 10.3389/fendo.2017.00307.
 36. Hedger, M. P., and Meinhardt, A. (2003) Cytokines and the immune-testicular axis, *J. Reprod. Immunol.*, **58**, 1-26.
 37. Guazzone, V. A., Jacobo, P., Theas, M. S., and Lustig, L. (2009) Cytokines and chemokines in testicular inflammation: a brief review, *Microsc. Res. Tech.*, **72**, 620-628.
 38. Tsilidis, K. K., Rohrmann, S., McGlynn, K. A., Nyante, S. J., Lopez, D. S., et al. (2013) Association between endogenous sex steroid hormones and inflammatory biomarkers in US men, *Andrology*, **1**, 919-928.
 39. Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., et al. (2020) COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression, *Lancet*, **395**, 1033-1034.
 40. Satie, A. P., Mazaud-Guittot, S., Seif, I., Mahé, D., He, Z., et al. (2011) Excess type I interferon signaling in the mouse seminiferous tubules leads to germ cell loss and sterility, *J. Biol. Chem.*, **286**, 23280-23295.
 41. Hedger, M. P. (2011) Immunophysiology and pathology of inflammation in the testis and epididymis, *J. Androl.*, **32**, 625-640.
 42. Jung, A., and Schuppe, H. C. (2007) Influence of genital heat stress on semen quality in humans, *Andrologia*, **39**, 203-215.
 43. Patel, D. P., Guo, J., and Hotaling, J. M. (2020) The jury is still out: COVID-19 and male reproduction, *Fertil. Steril.*, **114**, 257-258.
 44. Rismanbaf, A., and Zarei, S. (2020) Liver and kidney injuries in COVID-19 and Their effects on drug therapy, a letter to editor, *Arch. Acad. Emerg. Med.*, **8**, e17.
 45. Almasry, S. M., Hassan, Z. A., Elsaed, W. M., and Elbastawisy, Y. M. (2017) Structural evaluation of the peritubular sheath of rat's testes after administration of ribavirin: A possible impact on the testicular function, *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, **30**, 282-296.
 46. Adaramoye, O. A., Akanni, O. O., Adewumi, O. M., and Owumi, S. E. (2015) Lopinavir/ritonavir, an antiretroviral drug, lowers sperm quality and induces testicular oxidative damage in rats, *Tokai J. Exp. Clin. Med.*, **40**, 51-57.
 47. Asuquo, O. R., Igiri, A. O., Olawoyin, O. O., and Eyong, E. U. (2007) Correlation of histological and histometric changes in rats testes treated with chloroquine phosphate, *Niger J. Physiol. Sci.*, **22**, 135-139.
 48. Salonia, A., Corona, G., Giwercman, A., Maggi, M., Minhas, S., et al. (2020) SARS-CoV-2, testosterone and frailty in males (PROTEGGIMI): a multidimensional research project, *Andrology*, **9**, 19-22, doi: 10.1111/andr.12811.
 49. Khalili, M. A., Leisegang, K., Majzoub, A., Finelli, R., Panner Selvam, M. K., et al. (2020) Male fertility and the COVID-19 pandemic: systematic review of the literature, *World J. Mens Health*, **38**, 506-520.
 50. Barták, V. (1973) Sperm count, morphology and motility after unilateral mumps orchitis, *J. Reprod. Fertil.*, **32**, 491-494.
 51. Choi, H. I., Yang, D. M., Kim, H. C., Kim, S. W., Jeong, H. S., et al. (2020) Testicular atrophy after mumps orchitis: ultrasonographic findings, *Ultrasonography*, **39**, 266-271.
 52. De Paepe, M. E., and Waxman, M. (1989) Testicular atrophy in AIDS: a study of 57 autopsy cases, *Hum. Pathol.*, **20**, 210-214.
 53. Hofny, E. R., Ali, M. E., Taha, E. A., Nafeh, H. M., Sayed, D. S., et al. (2011) Semen and hormonal parameters in men with chronic hepatitis C infection, *Fertil. Steril.*, **95**, 2557-2559.
 54. Lorusso, F., Palmisano, M., Chironna, M., Vacca, M., Masciandaro, P., et al. (2010) Impact of chronic viral diseases on semen parameters, *Andrologia*, **42**, 121-126.
 55. Sissoko, D., Duraffour, S., Kerber, R., Kolie, J. S., Beavogui, A. H., et al. (2017) Persistence and clearance of Ebola virus RNA from seminal fluid of Ebola virus disease survivors: a longitudinal analysis and modelling study, *Lancet Glob. Health*, **5**, e80-e88.
 56. Oka, M. J., Choi, M. J., Baller, A., White, S., Rogers, E., et al. (2016) Prevention of sexual transmission of Ebola in

- Liberia through a national semen testing and counselling programme for survivors: an analysis of Ebola virus RNA results and behavioural data, *Lancet Glob. Health*, **4**, e736-743.
57. De St Maurice, A., Ervin, E., Orone, R., Choi, M., Dokubo, E. K., et al. (2018) Care of Ebola survivors and factors associated with clinical Sequelae-Monrovia, Liberia, *Open Forum Infect. Dis.*, **5**, ofy239, doi: 10.1093/ofid/ofy239.
58. Counotte, M. J., Kim, C. R., Wang, J., Bernstein, K., Deal, C. D., et al. (2018) Sexual transmission of Zika virus and other flaviviruses: a living systematic review, *PLoS Med.*, **15**, e1002611, doi: 10.1371/journal.pmed.1002611.
59. Avelino-Silva, V. I., Alvarenga, C., Abreu, C., Tozetto-Mendoza, T. R., Canto, C., et al. (2018) Potential effect of Zika virus infection on human male fertility? *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*, **60**, e64, doi: 10.1590/S1678-9946201860064.

COVID-19 PANDEMIC AND MALE FERTILITY: CLINICAL MANIFESTATIONS AND PATHOLOGICAL MECHANISMS

Mini-Review

A. Abdel-Moneim

*Molecular Physiology Division, Faculty of Science, Beni-Suef University, 62511 Beni-Suef, Egypt;
E-mail: adel_men2020@yahoo.com; adel.hassan@science.bsu.edu.eg*

The novel coronavirus disease-2019 (COVID-19) pandemic, caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), has been a major public health emergency worldwide with over 118.27-million confirmed COVID-19 cases and 2.62-million deaths recorded, as of March 12, 2021. Although this disease primarily targets lungs, damages in other organs, such as heart, kidney, liver, and testis, may occur. Testis is the cornerstone of male reproduction, while reproductive health is the most valuable resource for continuity of the human race. Given the unique nature of SARS-CoV-2, the mechanisms of its impact on the testes have yet to be fully explored. Notably, coronaviruses have been found to invade target cells through the angiotensin-converting enzyme 2 receptor, which can be found in the respiratory, gastrointestinal, cardiovascular, urinary tract, and reproductive organs, such as testes. Coronavirus studies have suggested that testes might be a potential target for SARS-CoV-2 infection. The first etiopathogenic concept proposed by current hypotheses indicates that the virus can invade testes through the angiotensin-converting enzyme 2 receptor. Next, the activated inflammatory response in the testes, disease-associated fever, and COVID-19 medications might be implicated in testicular alterations. Although evidence regarding the presence of SARS-CoV-2 mRNA in semen remains controversial, this emphasizes the need for researchers to pay closer attention to sexually transmitted diseases and male fertility after recovering from COVID-19. In this review the latest updates regarding COVID-19-associated testicular dysfunction are summarized and possible pathogenic mechanisms are discussed.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, testis, manifestations, pathogenicity, male fertility