

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

DOI: 10.21802/artm.2023.1.25.88

УДК 616-056.2+618.177+618.177-089.888.11+616.9

СТАН РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ ПІСЛЯ COVID-19 (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

І.С. Головчак, О.Г. Бойчук

Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра хірургічних хвороб, кафедра акушерства і гінекології ім. І.Д. Ланового, м. Івано-Франківськ, Україна, ORCID ID: 0000-0002-8076-0506, e-mail: holovchak18@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-4439-3099, e-mail: l.bojchuk@gmail.com

Резюме. На сьогодні наявність в доступній літературі даних щодо впливу коронавірусної інфекції на жіночу та чоловічу репродуктивну систему недостатні та суперечливі.

Мета. Провести системний аналіз доступної сучасної літератури щодо впливу COVID-19 на репродуктивну систему жінки та чоловіка.

Матеріали і методи. Аналіз літератури проводився на основі наявних наукових джерел останніх років (2019-2023 роки). Стратегією пошуку були пов'язані статті стосовно впливу перенесеної інфекції SARS-CoV-2 на репродуктивну систему жінки шляхом ручного пошуку в базах даних Pub-Med та Google Scholar.

Проведено систематичний аналіз даних, наявних у доступній сучасній літературі, про вплив вірусу SARS-CoV-2 на жіночу та чоловічу репродуктивну систему.

На сьогоднішній день відсутні достовірні дані про інфікування тканин яєчника та ендометрію, які впливають на оогенез, процеси імплантації ембріона, ранній ембріогенез, настання вагітності в природних циклах та програмах ДРТ. Можливо, при інфікуванні вірусом SARS-CoV-2 відбуваються такі механізми: пошкодження жіночої репродуктивної системи: ураження тканин яєчників з порушенням овуляторної функції, ушкодження ооцитів з одержанням анеуплоїдних ооцитів, ураження ендометрію з порушенням процесів імплантації ембріона. Розуміння механізмів впливу вірусу SARS-CoV-2 на репродуктивну систему сприятиме розробці шляхів профілактики безпліддя, репродуктивних втрат та ускладнень вагітності в жінок, які перенесли COVID-19. Слід зазначити, що наявні дані щодо впливу SARS-CoV-2 на жіночу та чоловічу репродуктивну систему також нечисленні та суперечливі, що вимагає подальшого вивчення проблеми.

Ключові слова: репродуктивна система, непліддя, репродуктивні втрати, COVID-19, SARS-CoV-2, коронавірусна хвороба.

Вступ. Перший випадок коронавірусної інфекції, що отримала назву коронавірусна хвороба (COVID-19) спричиненої SARS-CoV-2 вірусом, зафіксовано 8 грудня 2019 р. у м. Ухань, провінція Хубей, Китай. 31 грудня 2019 р зареєстровано смерть від респіраторного захворювання невідомого походження та повідомлено ВООЗ. Спалах цієї інфекції досяг масштабів пандемії.

Аналіз даних щодо COVID-19 Італії, Іспанії, Німеччини, Швейцарії, Бельгії та Норвегії вказує, що серед усіх вікових груп старше 20 років рівень смертності серед чоловіків вищий, ніж серед жінок. Проведено систематичний аналіз даних, наявних у доступній сучасній літературі, про вплив вірусу SARS-CoV-2 на жіночу та чоловічу репродуктивну систему [23].

Жінки становили лише 18 % всіх госпіталізацій за COVID-19 у ВРІТ у регіоні Ломбардія в Італії. У Нью-Йорку з 5700 госпіталізованих пацієнтів на частку жінок припадало 33 % випадків захворювання та 39 % смертей [20, 21].

Обґрунтування дослідження. Вплив вірусу SARS-CoV-2 на жіночу та чоловічу репродуктивну систему нечисленні та суперечливі, що вимагає подальшого вивчення проблеми.

Мета дослідження. Провести системний аналіз доступної сучасної літератури щодо впливу

COVID-19 на репродуктивну систему жінки та чоловіка.

Матеріали і методи. Аналіз літератури проводився на основі наявних наукових джерел останніх років (2019-2023 роки). Стратегією пошуку були пов'язані статті стосовно впливу перенесеної інфекції SARS-CoV-2 на репродуктивну систему жінки шляхом ручного пошуку в базах даних Pub-Med та Google Scholar.

Результати дослідження. У складі віріону SARS-CoV-2 є 4 основні структурні білки: поверхневий (S Spike) глікопротеїн шиповидних відростків, оболонковий білок E (Envelope), мембранний білок M, нуклеокапсидний білок N [1, 2]. Зв'язування коронавірусу з рецепторами клітин організму людини відбувається через S-протеїн [3, 4]. Відомо, що ангіотензинперетворюючий фермент людини АПФ (ACE2) є клітинним рецептором для S глікопротеїну. Ангіотензинперетворюючий фермент експресується клітинами ендотелію, міокарда, слизової оболонки кишечника та пневмоцитами II типу [5, 8]. Є достатня кількість досліджень, у яких вивчено наявність ACE2 у тканинах яєчок (спермогонії, клітинах Сертолі та Лейдіга) [6, 7], однак дані щодо виявлення цього рецептора в тканинах жіночих статевих органів (яєчниках, матці, плаценті) нечисленні та суперечливі. У низці сучасних досліджень є дані про вплив гену

ACE2 на репродуктивну систему жінок [8], проте інші дослідники ставлять під сумнів наявність експресії ACE2 у репродуктивних органах жінки [9, 10]. У дослідженнях, присвячених пошуку рецепторів-мішеней для SARS CoV-2, виявлено, що інфікування можливе через мембранний білок CD147, задіяний у механізмах пухлинної інвазії, інфікування вірусами та малярійним плазмодієм [11]. Даний мембранний білок – позаклітинна матрична металопротеїназа – експресується імунними клітинами, висока експресія відзначена в легенях, пневмоцитах II типу та макрофагах [12]. Дослідниками було виявлено, що CD147 експресується в клітинах гранулози фолікулів усіх стадій розвитку, поверхневому епітелії яєчників, клітинах теки та гранулози жовтих тіл, що передбачає його роль у фолікулогенезі [13]. Крім того, було виявлено наявність даного білка в тканинах яєчок, матці та плаценті [14]. Вважають, що порушення експресії цього рецептора має значення в розвитку таких проліферативних захворювань, як лейоміома матки та ендометриоз [15]. За даними пошукової бази даних GeneCards, Pub-Med експресія мембранного білка CD147 у тканинах жіночої репродуктивної системи достатньо висока, що передбачає можливість цього шляху інфікування вірусом SARS CoV-2. Крім того, за результатами дослідження авторами передбачається, що можливість тривалого впливу вірусу SARS CoV-2 на жіночу репродуктивну систему відсутня, оскільки при інфікування ооциту на стадії примордіального фолікула відбувається атрезія або ж дозріває до домінантного фолікула і потім овулює [16].

Проте, враховуючи можливість інфікування тканин яєчника, існує ймовірність збільшення даного ефекту при трансвагінальній пункції яєчників при застосуванні ДРТ. Крім цього, інфікування при проведенні трансвагінальної пункції можливе через інфіковані тканини піхви. Вірус SARS CoV-2 був виявлений у вагінальних виділеннях на 7-й і 20-ті дні після інфікування [17].

На сьогодні немає достатніх даних щодо впливу SARS CoV-2 на репродуктивну систему. Під час пошуку за базою даних PubMed — знайдено дослідження, присвячені можливому впливу SARS CoV-2 на репродуктивну систему жінок [18, 19, 20]. Відомо, що основним рецептором для проникнення SARS CoV-2 є білок ACE2. Крім того, ACE2 є ключовим ферментом, що регулює обмін ангіотензину II та ангіотензину (1-7), що мають важливе значення в регулюванні функції жіночої репродуктивної системи. Ангіотензин II сприяє синтезу стероїдних гормонів, росту та атрезії фолікулів, дозріванню ооцитів, десквамації та регенерації ендометрію шляхом вазоконстрикції спіральних артерій. У ранньому терміні вагітності ангіотензин II сприяє інвазії трофобласту. У свою чергу, ангіотензин (1-7) стимулює синтез естрадіолу та прогестерону, сприяє овуляції [22, 23]. Таким чином, пошкодження ACE2 може сприяти порушенням процесів фолікулогенезу, овуляції, ушкодженню жовтого тіла, що призводить до розвитку аномальних маткових кровотеч [20]. Є відомості, що експресія мРНК ACE2 в епітелії та строми ендометрію вище у фазу секреції в порівнянні з фазою проліферації. Крім того, експресію ACE2 виявлено в тканинах плаценти, у тому числі ранньому трофобласті, децидуальних клітинах,

синцитіотрофобласті, цитотрофобласті, ендотелії та гладком'язових клітинах первинних та вторинних ворсин, клітин пуповини. Згідно з даними пошукової бази GeneCards, експресія ACE2 вище в плаценті, ніж у легеневої тканині, що передбачає можливість внутрішньоутробного проникнення вірусу SARS CoV-2. Також є дані, що ACE2 присутній у тканинах молочних залоз, що передбачає можливість інфікування грудного молока вірусом SARS CoV-2 [21].

Отже, у доступних джерелах літератури на сьогоднішній день відсутні достовірні дані, що підтверджують інфікування тканин яєчника або ендометрію, що впливають на оогенез, процеси імплантації ембріона, ранній ембріогенез, вагітність у природному циклі чи програмах ДРТ. На підставі експериментальних досліджень можна припустити можливість впливу вірусу SARS CoV-2 на жіночу репродуктивну систему такими шляхами: інфікування тканин яєчників, порушення овуляторної функції, одержання інфікованих ооцитів зі зниженим потенціалом фертилізації. Інфікування ооцитів вірусом SARS CoV-2 на жіночу репродуктивну систему такими шляхами: інфікування тканин яєчників, порушення овуляторної функції, одержання інфікованих ооцитів зі зниженим потенціалом фертилізації. Інфікування ооцитів вірусом SARS CoV-2 може сприяти отриманню анеуплоїдних ооцитів, нездатних до фертилізації [18, 19]. Інфікування вірусом SARS CoV-2 ендометрію може сприяти порушенню процесів імплантації ембріона. Хоча в доступних джерелах літератури є істотний недолік публікацій щодо впливу вірусу SARS CoV-2 на жіночі репродуктивні органи, досліджень з впливу даного вірусу на чоловічу репродуктивну систему надано більше. У літературі є дослідження про виявлення вірусу в спермі чоловіків, інфікованих COVID-19, та оцінки впливу вірусу SARS CoV-2 на чоловічу фертильність [20]. Відомо, що білки ACE2 та CD147 є у тканинах яєчок, у тому числі в клітинах Лейдіга та Сертолі, що є вхідними воротами для вірусу SARS CoV-2 та може сприяти інфікуванню сперматозоїдів [22], внаслідок чого є висока ймовірність ушкодження вірусом SARS CoV-2 чоловічої репродуктивної системи та зниження чоловічої фертильності [21].

Згідно з даними досліджень серед пацієнтів, що перенесли коронавірусну інфекцію у легкій та середньотяжкій формі, ДНК вірусу в спермі не було виявлено. При оцінці можливого ризику передачі вірусу SARS CoV-2 статевим шляхом має значення тяжкість перебігу захворювання. Слід зазначити, що найбільшу небезпеку для передачі вірусу SARS CoV-2 статевим шляхом становлять пацієнти з легкою та середньою формами захворювання.

Висновки. Таким чином, на підставі проведеного огляду літератури можна зробити висновки, що наявні в доступній літературі дані щодо інфікування вірусом SARS CoV-2 жіночої репродуктивної системи недостатні та суперечливі, тому потрібно проведення подальших досліджень, у тому числі з передгравідарної підготовки в природному циклі та програмах ДРТ. Розуміння механізмів впливу вірусу SARS CoV-2 на репродуктивну систему сприятиме розробленню шляхів профілактики безпліддя, репродуктивних втрат та ускладнень вагітності в жінок, які перенесли COVID-19. Вплив коронавірусної інфекції на розвиток

чоловічого безпліддя на сьогодні залишається недостатньо вивченим.

References:

- Chan JFW, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KKW, Yuan S, Yuen KY. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg. Microbes Infect.* 2020; 9(1):221-36. Available from: <https://dx.doi.org/10.1080/22221751.2020.1719902>.
- Infantino M, Damiani A, Gobbi FL, Grossi V, Lari B, Macchia D, et al. Serological assays for SARS-CoV-2 infectious disease: benefits, limitations and perspectives. *Isr. Med. Assoc. J.* 2020; 22(4):203-10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32286019/>
- Kirchdoerfer RN, Cottrell CA, Wang N, Pallesen J, Yassine HM, Turner HL, et al. Pre-fusion structure of a human coronavirus spike protein. *Nature.* 2016; 531(7592):118-21. Available from: <https://dx.doi.org/10.1038/nature17200>.
- Ashour HM, Elkhatib WF, Rahman MM, Elshabrawy HA. Insights into the recent 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) in light of past human coronavirus outbreaks. *Pathogens.* 2020; 9(3):186. Available from: <https://dx.doi.org/10.3390/pathogens9030186>
- Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020; 46(4):586-90. Available from: <https://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>.
- Wang Z, Xu X. 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.* 2020; 9(4):920. Available from: <https://dx.doi.org/10.3390/cells9040920>.
- Liu X, Chen Y, Tang W, Zhang L, Chen W, Yan Z, et al. 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.* 2020; 63(7):1006-15. Available from: <https://dx.doi.org/10.1007/s11427-020-1705-0>.
- Jing Y, Run-Qian L, Hao-Ran W, Hao-Ran C, Ya-Bin L, Yang G, Fei C. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Mol. Hum. Reprod.* 2020; 26(6):367-73. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/molehr/gaaa030>.
- Stanley KE, Thomas E, Leaver M, Wells D. Coronavirus disease-19 and fertility: viral host entry protein expression in male and female reproductive tissues. *Fertil. Steril.* 2020; 114(1):33-43. Available from: <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.05.001>.
- Segars J, Katler Q, McQueen D.B, Kotlyar A, Glenn T, Knight Z, et al. American Society for Reproductive Medicine Coronavirus/COVID-19 Task Force. Prior and novel coronaviruses, coronavirus disease 2019 (COVID 19), and human reproduction: what is known? *Fertil. Steril.* 2020; 113(6):1140-9. Available from: <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.04.025>.
- Wang K, Chen W, Zhou YS, Lian JQ, Zhang Z, Du P, et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *BioRxiv.* 2020 March 14. Available from: <https://dx.doi.org/10.1101/2020.03.14.988345>.
- Guillot S, Delaval P, Brinchault G, Caulet-Maugendre S, Depince A, Lena H, et al. Increased extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) expression in pulmonary fibrosis. *Exp. Lung Res.* 2006; 32(3-4):81-97. Available from: <https://dx.doi.org/10.1080/01902140600710512>.
- Smedts AM, Lele SM, Modesitt SC, Curry TE. Expression of an extracellular matrix metalloproteinase inducer (basigin) in the human ovary and ovarian endometriosis. *Fertil. Steril.* 2006; 86(3):535-42. Available from: <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.01.042>.
- Li K, Nowak RA. The role of basigin in reproduction. *Reproduction.* 2019 Sep 1: REP-19-0268. R1. Available from: <https://dx.doi.org/10.1530/REP-19-0268>.
- Stanley KE, Thomas E, Leaver M, Wells D. Coronavirus disease-19 and fertility: viral host entry protein expression in male and female reproductive tissues. *Fertil. Steril.* 2020; 114(1):33-43. Available from: <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.05.001>.
- Scorzolini L, Cropolongo A, Castilletti C, Lalle E, Mariano A, Nicastrì E. Comment of the potential risks of sexual and vertical transmission of Covid-19 infection. *Clin. Infect. Dis.* 2020 April 16: ciaa445. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa445>.
- Jing Y, Run-Qian L, Hao-Ran W, Hao-Ran C, Ya-Bin L, Yang G, Fei C. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Mol. Hum. Reprod.* 2020; 26(6):367-73. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/molehr/gaaa030>.
- Segars J, Katler Q, McQueen DB, Kotlyar A, Glenn T, Knight Z, et al. American Society for Reproductive Medicine Coronavirus/COVID-19 Task Force. Prior and novel coronaviruses, coronavirus disease 2019 (COVID 19), and human reproduction: what is known? *Fertil. Steril.* 2020; 113(6):1140-9. Available from: <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.04.025>.
- Zupin L, Pascolo L, Zito G, Ricci G, Crovella S. SARS CoV-2 and the next generations: which impact on reproductive tissues? *J. Assist. Reprod. Gen et.* 2020; 37(10):2399-403. <https://dx.doi.org/10.1007/s10815-020-01917-0>.
- Aassve A, Cavalli N, Mencarini L, Plach S, Livi Bacci M. The COVID-19 pandemic and human fertility. *Science.* 2020; 369(6502):370-1. <https://dx.doi.org/10.1126/science.abc9520>.
- Blumenfeld Z. Possible impact of COVID-19 on fertility and assisted reproductive technologies. *Fertil. Steril.* 2020; 114(1):56-7. Available from: <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.05.023>.
- Scully E, Haverfield J, Ursin R, Tannenbaum C, Klein SL. Sex is a variable in immune responses and COVID-19 outcomes. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20:442-447. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32528136>

23. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy; for the COVID-19 Lombardy ICU Network. *JaMA*. 2020; 323(16):1574-1581. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32250385>
24. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW. COVID-19 Research Consortium. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JaMA*. 2020; 323(20):2052-2059. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32320003/>

UDC 616-056.2+618.177+618.177-089.888.11+616.9
**STATE OF THE REPRODUCTIVE SYSTEM
AFTER COVID-19 (LITERATURE REVIEW)**

I.S. Golovchak, O.H. Boychuk

*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Department of Surgical Diseases, Department
of Obstetrics and Gynecology named after ID. Lanovoy,
Ivano-Frankivsk, Ukraine,
ORCID ID: 0000-0002-8076-0506,
e-mail: holovchak18@gmail.com,
ORCID ID: 0000-0003-4439-3099,
e-mail: l.boychuk@gmail.com*

Abstract. The first case of a coronavirus infection called SARS CoV-2 and the disease caused by this virus, COVID-19, was recorded on December 8, 2019 in the city of Wuhan, Hubei Province, China. On December 31, 2019, a death from a respiratory disease of unknown origin was registered and reported to WHO. The outbreak of this infection has reached pandemic proportions.

Information available in the available literature about the impact of coronavirus infection on the female and male reproductive system is limited and contradictory.

Research rationale. That the available data on the effect of SARS-CoV 2 on the female and male reproductive system are few and contradictory, which requires further study of the problem

The purpose of the research. Conduct a systematic analysis of available modern literature on the impact of COVID-19 on the reproductive system of women and men.

The materials and methods. The literature analysis was carried out on the basis of available scientific sources of the last years 2019-2023. The search strategy was related articles related to the impact of the transmitted

SARS-CoV-2 infection on the female reproductive system by manual search in Pub-Med and Google Scholar databases.

Research results. To date, there is no reliable data on the infection of ovarian tissue and endometrium, which affects oogenesis, embryo implantation processes, early embryogenesis, pregnancy in natural cycles and DRT programs. When infected with the SARS-CoV-2 virus, the following mechanisms are possible: damage to the female reproductive system: damage to the ovarian tissue with a violation of ovulatory function, damage to the oocytes with the formation of aneuploid oocytes, damage to the endometrium with a violation of the embryo implantation process. In the available sources of literature at the moment, there are no reliable data confirming infection of ovarian tissues or endometrium affecting oogenesis, embryo implantation processes, early embryogenesis, onset of pregnancy in a natural cycle or DRT programs. Long-term follow-up of patients with COVID-19 is necessary to obtain reliable data. On the basis of experimental studies, it is possible to assume the possibility of the SARS CoV-2 virus affecting the reproductive system of a woman as follows: infection of ovarian tissue, violation of ovulatory function, and the formation of infected oocytes with reduced fertilization potential. Infection of oocytes with the SSARS CoV-2 virus affects the female reproductive system in the following ways: infection of ovarian tissues, violation of ovulatory function, formation of infected oocytes with reduced fertilization potential. Infection of oocytes with the SARS CoV-2 virus can contribute to the formation of aneuploid oocytes incapable of fertilization. Infection of the endometrium with the SARS CoV-2 virus can contribute to the disruption of embryo implantation processes. Despite the significant lack of publications on the effects of the SARS CoV-2 virus on the female reproductive organs in the available literature sources, there are more studies on the effects of this virus on the male reproductive system.

Conclusions. Understanding the mechanisms of the impact of the SARS CoV-2 virus on the reproductive system will contribute to the development of ways to prevent infertility, reproductive losses and pregnancy complications in women who have experienced COVID-19. It should be noted that the available data on the impact of SARS-CoV 2 on the female and male reproductive system are also few and contradictory, which requires further study of the problem.

Keywords: reproductive system, infertility, reproductive losses, COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus disease.

Стаття надійшла в редакцію 27.02.2023 р.
Стаття прийнята до друку 28.03.2023 р.