

EFFECTS OF SARS-COV-2 ON THE REPRODUCTIVE SYSTEM¹

Prof. Tanya Timeva, MD, PhD

IVF clinic, SAGBAL “D-r Shterev”,

Department of Health Care,

University of Ruse

Phone: +359 2920 0901

E-mail: ttimeva@yahoo.com

Abstract: *The pandemic spread of COVID-19 in the last two years has become a challenge to the achievements of medicine, the pharmaceutical industry and social life worldwide. This review report aims to cover data from recent studies on how the SARS-CoV-2 affects the human reproductive system. The registered deviations in the hormonal production and spermatogenesis in males are covered in details. An interesting pattern observed in men with hyperandrogenic alopecia called Gabrin sign. However, the challenge turned out to be women's reproductive health, as the protective function of estrogen is known. Research is also aimed at potential vertical transmission of the virus during pregnancy. As an important section, as well as a message to the audience, special attention is paid to the safety of vaccines, as the reported facts are supported by recommendations of the professional organizations in the field. A parallel has been made between the consequences of antibody formation both after infection and between post-vaccination.*

Keywords: *Infertility, COVID-19, Reproduction, ART and Vaccine.*

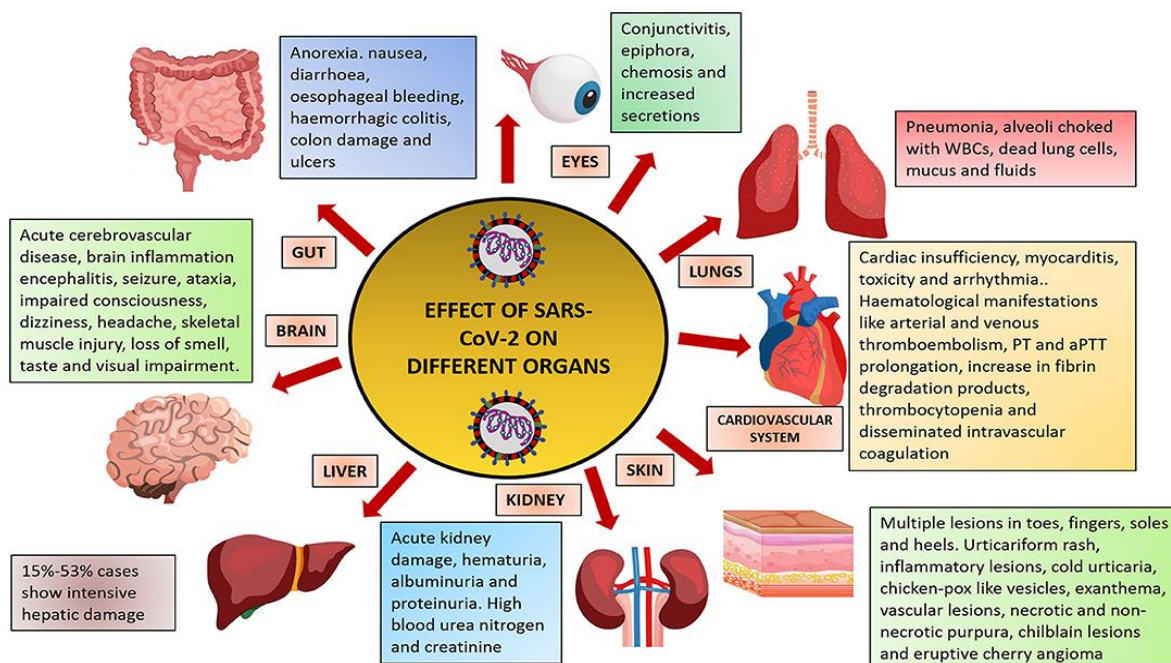
JEL Codes: *I 1*

ВЪВЕДЕНИЕ

Основната цел на настоящия доклад е да се представят, подкрепени с доказателства данни за пораженията, които нанася SARS-CoV-2 инфекцията върху репродуктивната система на човека. Множество изследвания показаха мултиорганно засягане с поражения предимно върху респираторния тракт и кардио-васкуларната система, но патологични изменения се установяват и в органи като: бъбреци, мозък, черен дроб, черва, кожа и др. (фиг.1).

Въвеждането на ваксинацията като масов профилактичен подход сочи драстично намаляване на заболяемостта и смъртността от SARS-CoV-2, както и неблагоприятните последици след преболедуване от инфекцията. Добрата подготовка на медиците и специалистите по здравни грижи се определя от адекватното им запознаване с препоръките на професионалните световни и европейски организации, които биват подлагани на периодична актуализация. Категорични са и насоките, давани към бременни жени, родилки и кърмачки, относно приложението на ваксините.

¹ The paper is presented in October 28, 2021 at the Online scientific conference RU & SU'21 in the Health Care section with the original title in Bulgarian: ВЛИЯНИЕ НА SARS-CoV-2 ВЪРХУ РЕПРОДУКТИВНАТА СИСТЕМА.



Фиг. 1. Полиорганно засягане при SARS-CoV-2 инфекция

/ Figure prepared using images from freepic.com / <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00370/>

ИЗЛОЖЕНИЕ

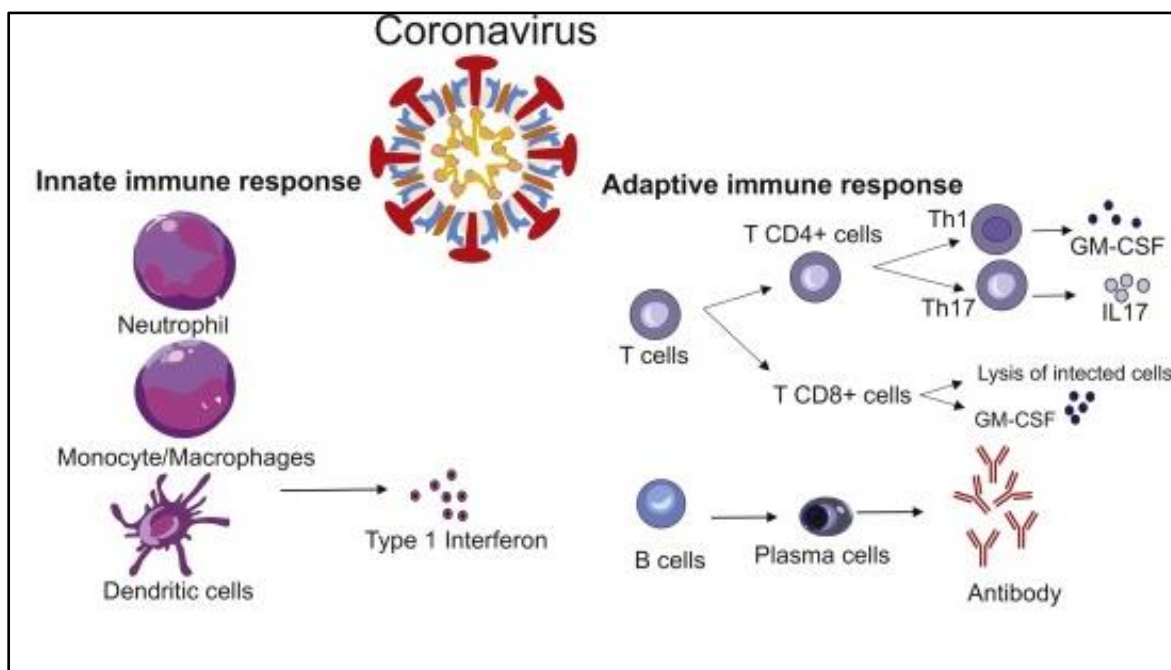
Патофизиология на вируса

Два процеса са в основата на патогенезата на COVID-19. На първо място това е ранната инфекция, обусловена от репликацията на SARS-CoV-2, а на второ място са особеностите, свързани с по-късна инфекция, свързана с дерегулирана имунна система, а именно възпалителна реакция към вируса, която води до увреждане на тъканите.

SARS-CoV-2 се прикрепва към клетката гостоприемник, като свързва своя протеин „Spike“ с рецепторния протеин, **ангиотензин-конвертиращ ензим 2 (ACE2)**, който се експресира от епителните клетки на червата, бъбреците, кръвоносните съдове и най-вече от тип II алвеолоцитите на белите дробове. Човешкият ензим **трансмембранна протеаза, серин 2 (TMPRSS2)**, също се използва от вируса за стабилизиране на „Spike“ протеина и за подпомагане на сливането на мембраните.

След това вирусът навлиза в клетката гостоприемник чрез ендоцитоза. Въпреки че COVID-19 е респираторно заболяване, клиничните и патологичните доклади предполагат, че тежките случаи са в следствие на комбинация от съдова дисфункция, тромбоза и дерегулирано възпаление (фиг.2).

Интересът към заболяването се определя и от т. нар *Long Covid* (персистиращо заболяване). Термин, описващ симптоми на COVID-19, които продължават > 12 седмици след първоначалното заболяване. Най-честите персистиращи симптоми включват: умора, болки в ставите, болки в гърдите, сърцебиене, задух, когнитивно увреждане, неврологични симптоми (напр. anosmia) и влошено качество на живот.



Фиг. 2. Механизъм на вирусно повлияване и имуен отговор (Hosseini et al., 2020, *Innate and adaptive immune responses against coronavirus*)

Ефект на SARS-COV-2 инфекция върху мъжката репродуктивна система

Мъжкото безплодие се свързва с различни вирусни инфекции, включително човешки папиломен вирус (HPV), вируси на херпес симплекс (HSV) и вируси на човешка имунна недостатъчност (HIV).

Възможните рискови фактори на COVID-19 инфекция върху репродуктивната функция идват от изобилието на ангиотензин-конвертиращ ензим-2, рецепторно навлизане на вируса в тестисите, намаляване на важните съотношения на половите хормони и COVID-19 асоциирана треска. Последните проучвания показват разлика между половете за процента на COVID-19 и коморбидността. Все още не е докладван сексуално-трансмисивен път на заразяване, но наличието на вируса в еякулат остава отворен този въпрос. Възможни пътища, водещи до инфертилитет могат да бъдат:

1. Експресия на двата вида рецептори (*ACE2* и *TMPRSS2*) не само в тестикуларните клетки (вкл. сперматогонийте), но и в дукталните клетки на семепроводите, *Leydig* - и *Sertoli cells*.
2. Промяна в секрецията на андрогени вкл. тестостерон.
3. Нарушаване на кръвно-тестикуларната бариера (*BTB*) в острата фаза на заболяването и вирусна персистенция локално (*орхит*). Вирусният орхит увеличава броя на сперматозоидите с ДНК-фрагментация и предизвиква апоптоза на герминативните клетки.
4. Цитокиновата буря също увеличава ДНК-фрагментацията.
5. Директно влияние на протеазите от семейството *ренин-ангиотензин* и *TMPRS* върху клетъчната биология на сперматозоидите.
6. Формирането на антиспермални антитела, дължащи се на SARS-CoV-2 инфекцията.
7. Влияние на оксидативния стрес.

Използване на ултразвук с цветен доплер на пениса като ефективен предиктор на степента на съдова увреда следствие на COVID-19, както и на еректилна дисфункция. Увреждаща фертилитета роля играят и медикаментите, използвани при тежките форми на заболяването. Някои авторски колективи публикуват обзори, където естрогените, модулирайки възпалението могат следователно да бъдат ефективни при профилактиката и лечението на COVID-19.

Ефект на SARS-COV-2 инфекция върху женската репродуктивна система

Важно в дискусиата на подобен ефект е да се подчертае ролята на женските полови хормони върху имунния отговор. Естрадиолът (E2) упражнява своите ефекти чрез естрогенни рецептори (ERs), които се експресират по различен начин в подгрупите на имунните клетки: ER α е силно експресиран върху Т клетките и ER β върху В клетките. По време на вродения имунен отговор, ERs на моноцити, макрофаги и неутрофили се активират чрез естроген, което води до освобождаване на възпалителни цитокини, хемокин и интерферон. Освен това беше потвърдено, че левкоцитната функция и фагоцитозата на макрофагите са по-ефективни при жените, отколкото тези процеси при мъжете и по този начин елиминирането на патогените е по-бързо при жените.

Въпреки че има изобилна експресия на ACE2 в яйчниците и ооцитите, засега няма информация за възможна дисфункция на яйчниците след инфекция с COVID-19. Досегашните данни показват, че е малко вероятно инфекцията с SARS-CoV-2 да има дългосрочни ефекти върху фертилитета при жените. ACE2 е широко експресиран в човешката плацента и пъпната връв. Следователно, потенциалът за вертикално предаване на SARS-CoV-2 и последващото въздействие върху ранните и късните резултати от бременността е друга област, която се проучва. Един от възможните механизми на повлияване на инфекцията върху протичането на бременността е сходството между SARS-CoV-2 spike protein и syncytin-1. Свързвайки се с рецепторите си, syncytin-1 индуцира сливането на цитотрофобластните клетки в синцитиотрофобласт, осигурявайки протичането на имплантацията. Отклонения при формирането на синцитиотрофобласта могат да водят след себе си имплантационни неуспехи, ранни загуби на бременност или късни усложнения като абнормна плацентация или прееклампсия.

„Серопозитивността“ към SARS-CoV-2 spike protein, без значение дали е от ваксинацията или преболедуване не възпрепятства имплантацията и ранното ембрионално развитие.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение са представени в резюме препоръките на световни професионални организации:

Royal College of Obstetricians and Gynecologists, UK, August 2021

- Данни от САЩ показват, че при прилагане на ваксини /Pfizer BioNTech and Moderna/ на 147 000 бременни не са отбелязани странични ефекти при спазване на най-строги критерии за ефективност и безопасност.
- Според данни на Великобритания при ваксиниране на 55 000 бременни също не са отбелязани странични ефекти.

Centers for Disease Control and Prevention, August, 2021

- Бременните жени са по-лесно уязвими от развитие на тежки форми на инфекция в сравнение с небременни.
- Препоръчва се ваксинация срещу Ковид-19 за всички лица над 12 год., вкл. тези които са бременни или се опитват да забременяват в бъдеще.
- Ваксинацията на бременни жени, предизвиква образуване на Ат, които могат да предпазят бебето от инфекция.

REFERENCES

Dimitrov G., Vulkov Tr., Dimitrov D. (2021). Interactive guide to the treatment of COVID-19 (Second edition). Ministry of Health, ISBN 978-619-90225-4-2. (*Оригинално заглавие: Димитров Г., Вълков Тр., Димитров Д. 2021. Интерактивен справочник за лечение на COVID-19 (Второ издание). Министерство на здравеопазването.*

Lu-Culligan A, Iwasaki A. (2021). The false rumors about vaccines that are scaring women. The New York Times. Available at: <https://www.nytimes.com/2021/01/26/opinion/covid-vaccine-rumors.html>. Accessed January 26.

News, HaM. (2020). Head of Pfizer research: covid vaccine is female sterilization. Available at:

<https://archive.is/9EULk>. Accessed January 6.

Frendo JL, Olivier D, Cheynet V, Blond JL, Bouton O, Vidaud M, et al. (2003). Direct involvement of HERV-W Env glycoprotein in human trophoblast cell fusion and differentiation. *Mol Cell Biol*;23:3566–74.

Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. (2021). Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med*;384:403–16.

Forman EJ, Franasiak JM, Patounakis G, Scott RT. (2016). Why abandoning sustained implantation rate may be throwing the baby out with the bathwater. *Hum Reprod*;31:1926–7.

Chang C, Chen PT, Chang GD, Huang CJ, Chen H. (2004). Functional characterization of the placental fusogenic membrane protein syncytin. *Biol Reprod*;71:1956–62.

Huang Y, Yang C, Xu XF, Xu W, Liu SW. (2020). Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol Sin*;41:1141–9.