

CZU: 616.697:616.98:578.834

INFLUENȚA COVID-19 ASUPRA METABOLISMULUI AMINOACIZILOR ÎN SISTEMUL REPRODUCTIV LA BĂRBAȚI

Svetlana GARAIEVA, Ana LEORDA, Vlada FURDUI, Galina POSTOLATI

Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie

Țesuturile reproductive masculine, în special ale testiculului, sunt atacate de SARS-CoV-2, deoarece co-exprimă angiotensin convertaza și proteaza TMPRSS, necesare pentru intrarea virală. Sistemul reproductiv masculin al bărbaților tineri este mai vulnerabil în COVID-19, comparativ cu pacienții vârstnici. Pentru menținerea sănătății sistemului reproductiv este necesar de a monitoriza starea metabolismului proteic, a aminoacizilor cu proprietăți antioxidante, în special a glutathionului, tioaminoacizilor, argininei, în serul sangvin și în sperma bărbaților infectați cu COVID-19 timp de cel puțin 3 luni de la ultimele simptome clinice.

Cuvinte cheie: metabolism, aminoacizi, sistem reproductiv, bărbați, coronavirus, spermă.

COVID-19 INFLUENCE ON AMINO ACID METABOLISM IN THE MALE REPRODUCTIVE SYSTEM

The male reproductive tissues, especially the testis, are attacked by SARS-CoV-2 because they co-express angiotensin convertase and TMPRSS protease, which are required for viral entry. The male reproductive system of young men is more vulnerable in COVID-19 compared to elderly patients. To maintain the health of the reproductive system it is necessary to monitor the state of protein metabolism, amino acids with antioxidant properties, especially glutathione, thioamino acids, arginine, blood serum and semen of men infected with COVID-19 for at least 3 months after the last clinical symptoms.

Keywords: metabolism, amino acids, reproductive system, men, coronavirus, sperm.

Introducere

Noul coronavirus SARS-CoV-2, care provoacă COVID-19, afectează grav mai multe organe ale organismului, iar contagiozitatea ridicată și evoluția severă a bolii au devenit un test serios pentru sistemul medical global. Forțe substanțiale au fost aruncate în tratamentul COVID-19, în timp ce permanent apar date noi despre interacțiunea virusului cu diferite organe și sisteme ale organismului uman [1].

Actualmente, sunt obținute date experimentale care demonstrează că infecția cu COVID-19, de rând cu alte manifestări, provoacă afectări semnificative ale funcției de reproducere masculină. În funcție de vârstă, pacienții de sex masculin, care se recuperează după COVID-19, au avut în lichidul seminal un nivel de activitate mai ridicat al angiotensin convertazei 2 (ACE2), citokinelor pro- și antiinflamatorii și a variabilelor apoptotice. Aceste dereglări au persistat în timp, fiind asociate cu modificări semnificative ale calității materialului seminal [2,3].

Studiile anterioare au arătat deja că coronavirusul este capabil să afecteze testiculele, perturbând producția de hormoni și dezvoltarea spermatozoizilor, ceea ce sugerează că infecția poate modifica funcțiile de reproducere masculine [4]. Totodată, influența asupra metabolismului aminoacizilor, mecanismele specifice, consecințele și reversibilitatea lor rămân până în prezent neclare.

Rezultate și discuții

SARS-CoV-2 este o maladie legată de sex și majoritatea pacienților cu infecție severă sunt bărbați. Studiul mecanismului de penetrare a virusului în celulă a arătat că acesta poate avea un efect profund dăunător asupra celulelor sistemului reproductiv și poate duce la o afectare întârziată a funcției reproductive a bărbaților tineri și a adolescenților [5].

Un studiu realizat în cadrul Facultății de Medicină a Universității din Padua (Italia) descrie mecanismul efectului extrem de negativ al virusului asupra enzimei de conversie a angiotensinei 2 – angiotensin convertazei, care este foarte supusă la expresiune în țesutul testicular și asigură formarea unor contacte foarte stabile între celulele epiteliului spermatozoic. A fost demonstrat că densitatea distribuției receptorilor în țesutul testicular depinde de vârstă și scade în timp, iar această enzimă se găsește preponderent în celulele sistemului reproductiv tânăr. Datele obținute de unii cercetători evidențiază faptul că țesuturile reproductive masculine (în special ale testiculului) pot fi atacate de SARS-CoV-2, deoarece co-exprimă receptorul (ACE2) și proteaza TMPRSS (*Transmembrane protease, serine 2*) necesare pentru intrarea virală. A fost înaintată ipoteza că infecția cu

SARSCoV-2 ar putea avea repercusiuni asupra stării de fertilitate a persoanelor de sex masculin, iar contagiozitatea potențială a SARS-CoV-2 în țesuturile reproductive trebuie luată în considerare în gestionarea fertilizării *in vitro* la generațiile prezente și viitoare [6].

Studiile histopatologice, imunohistochimice ale probelor testiculare și epididimale, analiza folosind metoda TUNEL pentru testarea fragmentării ADN-ului spermatozoizilor denotă prezența edemului interstițial, a hiperemiei, a exudației eritrocitare în testicule și a epididimului la pacienții cu COVID-19. S-a depistat un proces de subțiere a tubulilor seminiferi, iar numărul de celule apoptotice din aceștia a fost semnificativ mai mare la pacienții cu COVID-19, comparativ cu lotul martor. S-a observat, de asemenea, o concentrație crescută de proteine membranare în celulele interstițiale ale țesutului testicular și prezența IgG în tubii seminiferi. Mai mult, analiza ejaculatului a elucidat că 39,1% dintre pacienții internați au avut oligozoospermie, iar 60,9% – o creștere semnificativă a conținutului de leucocite în ejaculat. Concentrația spermatozoizilor a fost scăzută, iar nivelurile de citokine proinflamatorii și factorul de necroză tumorală au crescut, comparativ cu lotul martor [4].

Problema infecției virale a spermei este dublă – pe de o parte, fertilitatea masculină depinde de starea spermei – ejaculat, care constă din 2 părți: spermatozoizi și lichid seminal. Faptul că virusii pot fi depistați în materialul seminal este recunoscut de toți dermatovenerologii și de toți specialiștii care se ocupă de problema infecțiilor cu transmitere sexuală. A doua parte a problemei este mai puțin cunoscută – virusii pot fi localizați direct în interiorul spermatozoidului. Interesul pentru această problemă a apărut atunci când tehnologiile de reproducere asistată erau în curs de dezvoltare. Prezența unui virus în interiorul spermatozoidului este o amenințare a transmiterii verticale a unei infecții virale, adică a infectării embrionului prin celulele germinale. Trebuie subliniat faptul că fertilitatea în sine nu este afectată din cauza virusului, adică purtătorul virusului este capabil să conceapă, dar virusul poate afecta în mod semnificativ dezvoltarea embrionului [7].

Potrivit unui studiu cu implicarea unui număr mic de bărbați, publicat în JAMA în mai 2020, virusul SARS-CoV-2 poate fi prezent în ejaculatul pacienților cu COVID-19, atât în convalescență, cât și la cei bolnavi acut. Studiul a inclus 38 de bărbați cu vârsta peste 15 ani cu infecție confirmată COVID-19. Autorii consideră că virusul SARS-CoV-2 poate fi prezent în materialul seminal al pacienților cu COVID-19 și poate fi detectat în sperma pacienților în recuperare [1]. Coronavirusul este capabil să afecteze tractul reproductiv masculin, în special în prezența inflamației locale sistemice. Chiar dacă virusul nu se poate multiplica în sistemul de reproducere masculin, acesta poate persista în el pentru un anumit timp [8].

Până în prezent, 27 de virusuri, asociate cu viremia (prezența virusului în sânge), au fost depistate în materialul seminal uman. Dar prezența virusurilor în materialul seminal poate fi mai frecventă decât se consideră actualmente, iar virusurile tradiționale, cu transmitere non-sexuală, pot fi depistate în secrețiile genitale. Dacă cercetările ulterioare vor demonstra că SARS-CoV-2 este transmisibil sexual, atunci protejarea ar putea fi o parte importantă a profilaxiei răspândirii infecției. În această ordine de idei, apare necesitatea monitorizării procesului de dezvoltare a fătului [9,10]. În plus, SARS-CoV-2 persistă o lungă perioadă de timp în organismul uman, fapt din care se poate concluziona că boala poate să repara chiar și după eliminarea acesteia, ceea ce provoacă preocupări economice și medicale substanțiale.

În același timp, informațiile despre starea metabolismului azotului în infecțiile cu coronavirus sunt destul de rare. Totuși, este cunoscut că infecția cu COVID-19, în sine, se caracterizată prin hipertransaminazemie (37%) [11].

Studierea indicilor metabolismului proteic demonstrează că conținutul proteinei totale în plasma seminală este mai mic decât în plasma sangvină și constituie $46,94 \pm 6,05$ g/l, concentrația albuminei totale – $0,444 \pm 0,027$ unități, în același timp, partea eficientă a ei – $0,226 \pm 0,009$ unități [12].

În plasma seminală a bărbaților fertili activitatea enzimelor care participă în metabolismul aminoacizilor este înaltă. Astfel, activitatea asparataminotransferazei depășește valorile acesteia din plasma seminală și constituie $320,10 \pm 16,34$ unități/l. Valorile activității asparataminotransferazei sunt comparabile cu cele ale plasmii sangvine (60-70 și 8-40 unități/l, respectiv). S-a depistat că cele mai mari valori sunt caracteristice γ -glutamilttransferazei – $4968,9 \pm 447,7$, pe când în plasma sangvină activitatea acestei enzime constituie de la 7 până la 50 unități/l. În plasma spermatică coeficientul *de Ritis*, ce reprezintă raportul asparataminotransferază / alaninaminotransferază este mai mare, comparativ cu plasma sangvină (5,17 și 1,33, respectiv) [12]. În plasma seminală a bărbaților fertili se conține o cantitate mai mare de produse finale ale metabolismului proteic decât în plasma sangvină. Astfel, nivelul creatininei constituie $761 \pm 10,9$ mkmol/l, al ureei $26,24$ mmol/l (în plasma sangvină $53-120$ mkmol/l și, respectiv, $2,5-8,3$ mmol/l) [13].

Aminoacizii liberi joacă un rol important în protecția organelor și țesuturilor de speciile reactive de oxigen (SRO). Conform conceptelor moderne, anomaliile spermatogenezei sunt însoțite indispensabil de dereglarea activității tioaminoacizilor [14]. Cisteina, acidul cistic, cistationina, taurina, metionina și produsul intermediar al metabolismului lor – homocisteina, precum și glutatationul tripeptid, datorită particularităților structurii lor, au o gamă largă de efecte asupra proceselor biologice din organism [15]. În special, prezența grupului SH este asociată cu realizarea unor procese, precum respirația și fosforilarea oxidativă, precum și cu reglarea permeabilității membranelor, sinteza glutatationului [16]. Glutatationul este unul dintre cei mai puternici antioxidanți în organismul uman, care stabilizează partea medie a spermatozoidului și protejează membrana celulară de peroxidarea lipidelor. Chiar și la bărbații cu varicocel, glutatationul poate ameliora esențial parametrii spermei [15]. Glutatation peroxidaza are o poziție unică în sistemul reproductiv al mamiferelor, deoarece este direct legată de dobândirea și menținerea integrității spermatozoidelor [17]. Glutatation peroxidaza distruge, pe lângă peroxidul de hidrogen, și alți peroxizi organici, chiar și la o ușoară creștere a concentrației acestora, menținând astfel homeostazia celulară [18]. Glutatationul-S-transferaza este cea mai importantă proteină poli-funcțională a ejaculatului, deoarece nu doar că protejează împotriva xenobioticelor și a SRO, ci și, fiind localizată pe suprafața spermatozoidelor, joacă rolul de declanșatoare a interacțiunii lor cu ligandii zonei pellucide în stadiul inițierii reacției acrosomale [19]. Se cunoaște că activitatea glutatation peroxidazei și glutatation-S-transferazei în infertilitatea de natură nestabilă este semnificativ mai mică decât la bărbații fertili și nu depinde de starea spermogramei [20]. Cisteina și taurina sunt principalele surse de grupuri sulfhidrilice care distrug SRO. Cisteina este sintetizată din metionină prin homocisteină și este un stimulator al activității biologice a multor enzime și hormoni proteici, având un efect antioxidant puternic [21,22]. S-a demonstrat că deficitul de taurină provoacă dezvoltarea infertilității la bărbați. Riscul de infertilitate la rozătoarele fără enzima proteică cisteindioxigenaza (CDO), responsabilă de formarea taurinei, era de 10 ori mai mare. Nivelul taurinei din spermatozoidii acestor animale s-a dovedit a fi redus semnificativ. Din cauza deficitului de taurină, spermatozoidii aveau forma flagelului modificată aproape de două ori mai des. Aceste celule spermatozoide nu au putut fertiliza ovulul. Când rozătoarelor li s-a administrat taurină, flagelii spermatozoidelor lor căpătau o formă normală. Taurina nu se formează în spermatozoidi, ci intră în ei din tractul genital [23]. L-metionina activează sinteza proteinelor, contribuie la sinteza fosfatidilcolinei și a altor fosfolipide importante pentru menținerea integrității membranei spermatozoidului. L-metionina previne evoluarea dereglărilor reacției acrosomale și contribuie la menținerea integrității membranei spermatice [16]. În ce privește L-arginina, aceasta îndeplinește funcția principală în profilaxia dereglărilor cardiovasculare. Este un predecesor al oxidului de azot (NO), sintetizat local și care provoacă dilatarea vaselor, ameliorarea circulației și, într-o oarecare măsură, a reacțiilor acrosomale. Totodată, arginina are o acțiune imunomodulatoare [24]. L-carnitina deține un rol important în metabolismul energetic și transportul energiei, în special în transportul lipidelor, care se metabolizează ulterior cu eliberare de energie. În general, dozele mari de carnitină pot majora mobilitatea spermatozoidelor, asigurând preponderent creșterea rezervei de energie a celulei reproductive [16].

Astfel, după orice boală virală severă, organismul trebuie să se refacă, fiind un proces de durată. Datele literaturii de specialitate denotă că, în cazul coronavirusului, o recuperare foarte lungă îi așteaptă pe cei care au suferit boala într-o formă severă, care poate dura 6 luni și chiar mai mult (până la 1 an). Dacă o persoană a suportat coronavirusul în formă ușoară sau moderată, recuperarea va dura aproximativ o lună [25].

Concluzii

1. Țesuturile reproductive masculine sunt atacate de SARS-CoV-2, deoarece co-exprimă angiotensin convertaza și proteaza TMPRSS necesare pentru intrarea virală.
2. Sistemul reproductiv masculin este vulnerabil în COVID-19, iar bărbații tineri prezintă un risc mai mare, comparativ cu pacienții vârstnici.
3. Este necesar de a monitoriza starea metabolismului proteic, a aminoacizilor cu proprietăți antioxidante, în special a glutatationului, tioaminoacizilor, argininei, în serul sangvin și sperma bărbaților infectați cu COVID-19 timp de cel puțin 3 luni de la ultimele simptome clinice.

Referințe:

1. СИВКОВ, А.В., КОРЯКИН, А.В., СИНЯГИН, А.А., АПОЛИХИН, О.И., КАПРИН, А.Д. Мочеполовая система и COVID-19: некоторые аспекты. В: *Экспериментальная и клиническая урология*, 2020, №2, с.18-23.
2. BEHZAD HAJZADEH, MALEKI BAKHTYAR TARTIBIAN. COVID-19 and male reproductive function: a prospective, longitudinal cohort study. In: *Reproduction*, 2021, no.161(3), p.319-331.

3. ЕФРЕМОВ, Е.А. Влияние COVID-19 на мужскую фертильность. Что уже известно? В: *Урология*, 2020, №4, с.104-110.
4. LI H, XIAO X, ZHANG J, et al. Impaired spermatogenesis in COVID-19 patients. In: *EClinicalmedicine*, 2020, no.28:100604. <https://uroweb.ru/news/narushenie-spermatogeneza-u-patsientov-s-covid-19>
5. YAO, Y., YUAN, X., WU, L., et al. COVID-19 and male reproduction: Current research and unknown factors. In: *Andrology*, 2021, no.10.1111/andr.12970.
6. ZUPIN, L., PASCOLO, L., ZITO, G., et al. SARS-CoV-2 and the next generations: which impact on reproductive tissues? In: *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2020, no.37, p.2399-2403.
7. БРАГИНА, Е.Е. Вирусное инфицирование сперматозоидов и фертильность – взгляд биолога и врача. В: *Урология сегодня*, 2020, №1. www.urotoday.ru.
8. Li, D., JIN, M., BAO, P., ZHAO, W., ZHANG, S. Clinical characteristics and results of semen tests among men with coronavirus disease 2019. In: *JAMA Network Open*, 2020, no.3(5):e20829.
9. MEAD, P.S., DUGGAL, N.K., HOOK, S.A., DELOREY, M., FISCHER, M., OLZENAK MCGUIRE D., et al. Zika virus shedding in semen of symptomatic infected men. In: *N. Engl. J. Med.*, 2018, no.378(15), p.137-138.
10. FELDMANN, H. Virus in semen and the risk of sexual transmission. In: *N. Engl. J. Med.*, 2018, no.378(15), p.1440-1441.
11. КОЖОКАРУ, В., ГОЛБАН, Т., КУШНИР, О., КОЖОКАРУ, Д., УРСУЛ, С., КОЖОКАРУ, С., КОШПОРМАК, В. *Лечение тяжелых осложнений, вызванных коронавирусной инфекцией (COVID-19). Практическое руководство*. Кишинев, 2020. 72 с.
12. БРАГИНА, Е.Е., АБДУМАЛИКОВ, Р.А. *Руководство по сперматологии*. Москва, 2002. 108 с.
13. БУЛЫГИН, К.В. *Биохимические механизмы влияния полихлорированных бифенилов на морфофункциональное состояние сперматогенеза в экспериментальных условиях*: Дисс. канд. мед. наук. Уфа, 2010. 148 с.
14. КОЛЕСНИКОВА, Л.И., ГРЕБЕНКИНА, Л.А., ВЛАСОВ, Б.Я., ДАРЕНСКАЯ, М.А. Система пероксидации липидов – антиоксидантная защита при контрацепции и эндокринном бесплодии. В: *Росс. мед. ж.*, 2012, №1, с.24-31.
15. АТМАСА, G. Antioxidant effects of sulfur-containing amino acids. In: *Med. J.*, 2004, no.45(5), p.776-788.
16. КАЗИМИРКО, В.К., МАЛЬЦЕВ, В.И., БУТЫЛИН, В.Ю., ГОРОБЕЦ, Н.И. *Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия*. Киев: Морион, 2004. 160 с.
17. ШАВОРЫ, Е., DAMON, C., LENOIR, A., et al. Mammalian glutathione peroxidases control acquisition and maintenance of spermatozoa integrity. In: *Anim. Sci.*, 2010, no.88(4), p.1321-1331.
18. ВЛАДИМИРОВ, Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах. В: *Соросовский образовательный журнал*, 2000, №6(12), с.13-19.
19. ЛУЩАК, В.И. Свободные радикалы, активные формы кислорода, окислительный стресс и его классификация. В: *Химико-биологические взаимодействия*, 2011, с.164-175.
20. МАКАШЕВА, Л.О. *Нарушения системы глутатиона в тканях репродуктивных органов и печени самцов крыс при интоксикации полихлорированными бифенилами и эффективность их коррекции витаминно-минеральным комплексом*: Дисс. канд. мед. наук. Уфа, 2010. 153 с.
21. КАЛИНИНА, Е.В., БЕРЕЗОВ, Т.Т., ЧЕРНОВ, Н.Н., САПРИН, А.Н. *Окислительный стресс и глутатион-зависимые процессы в развитии лекарственной устойчивости опухолевых клеток*. Москва: Медпрактика, 2009. 167 с.
22. КАЛИНИНА, Е.В., ЧЕРНОВ, Н.Н., АЛЕИД, Р. и др. Современные представления об антиоксидантной роли глутатиона и глутатионзависимых ферментов. В: *Вестник Российской. АМН*, 2010, №3, с.56-64.
23. ASANO et al. Cysteine dioxygenase is essential for mouse sperm osmoadaptation and male fertility. In: *The FEBS Journal*, 2013, no.4, p.28-34.
24. АГЛЕТДИНОВ, Э. Ф. *Биохимические механизмы повреждения мужской репродуктивной системы при действии полихлорированных бифенилов и фармакологическая коррекция выявленных нарушений (экспериментальное исследование)*: Дисс. докт. мед. наук. Уфа, 2010. 304 с.
25. ДЮСУПОВА, А.А., ЖУНУСОВ, Е.Т., БЕЛЯЕВА, Т.М. и др. *Основные принципы реабилитации при пневмонии, вызванной коронавирусной инфекцией*: Методические рекомендации, 2020. <https://semeymedicaluniversity.kz/koronavirus/#1585560446666-1c3e748c-ac8a>.

Notă: Lucrarea a fost efectuată în cadrul Proiectului *Consecințele stresului psihoemoțional în condițiile pandemiei COVID-19 și măsurile de atenuare a lor (SPECVID-19)*, cifrul **20.70086.11/COV**

Date despre autori:

Svetlana GARAEVA, doctor în științe biologice, conferențiar cercetător, cercetător științific coordonator, Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie.

E-mail: garaeva.47@mail.ru

ORCID: 0000-0002-9257-5818

Ana LEORDA, doctor în științe biologice, conferențiar cercetător, cercetător științific coordonator, Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie.

E-mail: leorda-ana64@mail.ru

ORCID: 0000-0002-2923-8843

Vlada FURDUI, doctor în științe biologice, cercetător științific superior, Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie.

E-mail: vlada.furdui@mail.ru

ORCID: 0000-0002-2232-3236

Galina POSTOLATI, cercetător științific, Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie.

E-mail: galinapostolati@mail.ru

ORCID: 0000-0001-8634-4856

Prezentat la 05.05.2021