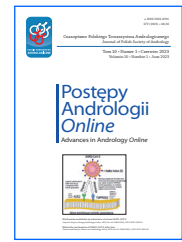




Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego  
Journal of Polish Society of Andrology

**Postępy Andrologii Online**  
Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>



# INFEKCJA I SZCZEPIONKA PRZECIWIW SARS-COV-2 – WPŁYW NA ZDROWIE REPRODUKCYJNE I UKŁAD PŁCIOWY MĘSKI

## SARS-COV-2 INFECTION AND VACCINATION – INFLUENCE ON REPRODUCTIVE HEALTH AND MALE GENITAL TRACT

Monika Frączek \*, Maciej Kurpisz \*

Instytut Genetyki Człowieka Polskiej Akademii Nauk

\*Autorzy do korespondencji: Monika Frączek, Maciej Kurpisz, Instytut Genetyki Człowieka Polskiej Akademii Nauk, ul. Strzeszyńska 32, 60-479 Poznań

tel. +48 61 65 79 231 (M.F.), +48 61 65 79 202 (M.K.)

e-mail: [monika.fraczek@igcz.poznan.pl](mailto:monika.fraczek@igcz.poznan.pl); [maciej.kurpisz@igcz.poznan.pl](mailto:maciej.kurpisz@igcz.poznan.pl)

Otrzymano/received: 27.04.2023 r. Zaakceptowano/accepted: 22.08.2023 r.

DOI: [10.26404/PAO\\_2353-8791.2023.01](https://doi.org/10.26404/PAO_2353-8791.2023.01)



**Monika Frączek** – dr hab. n. med., absolwentka Oddziału Analityki Medycznej Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Od 2018 r. profesor w Instytucie Genetyki Człowieka Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu. Pierwszy autor i współautor 55 publikacji naukowych o zasięgu międzynarodowym (ponad 1180 cytowań). Kierownik i wykonawca w 11 projektach badawczych dotyczących biochemicznego, immunologicznego i molekularnego podłoża niepłodności męskiej, uwarunkowanej wpływem, zarówno czynników środowiskowych, jak i genetycznych. Laureatka nagród za oryginalne prace badawcze przyznane przez Amerykańskie Towarzystwo Andrologiczne

i Europejskie Towarzystwo Immunologii Rozrodu. Członek Zarządu Głównego Towarzystwa Biologii Rozrodu, członek Polskiego Towarzystwa Andrologicznego, Międzynarodowego Towarzystwa Andrologicznego, Polskiego Towarzystwa Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej, Grupy F1000, Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych. Ekspert w Programie Międzylaboratoryjnej Kontroli Jakości Badania Nasienia SpermControl. Organizator wielu wydarzeń popularnonaukowych propagujących wiedzę z zakresu biologii plemnika.

**Monika Frączek** – PhD, DSc, graduated from Laboratory Medicine at the Poznan University of Medical Sciences. Since 2018, professor at the Institute of Human Genetics, Polish Academy of Sciences in Poznan, Poland. The first author and co-author of 55 international scientific publications (over 1180 citations). Principal investigator or investigator in 11 research grant projects on the biochemical, immunological and molecular basis of various types of male infertility caused by both environmental and genetic factors. Awarded by the American Society of Andrology and European Society of Reproductive Immunology for original research. Member of the Main Board of the Society for Reproductive Biology, member of the Polish Society of Andrology, International Society of Andrology, Polish Society of Experimental and Clinical Immunology, F1000 Group, National Chamber of Laboratory Diagnosticians. Expert in the SpermControl Interlaboratory Semen Test Quality Control Program. Organizer of many creative events promoting popular science education in the field of sperm biology.



Access to articles is based on the License Creative Commons BY NC ND 3.0 Polska:  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.pl>

## Streszczenie

Ponad trzy lata pandemii COVID-19 przyniosły dużą liczbę prac klinicznych, potwierdzających możliwy udział infekcji COVID-19 w etiologii zaburzeń płodności. Jakkolwiek badania wskazują na zwiększony tropizm wirusa SARS-CoV-2 do układu płciowego męskiego, w szczególności do gonady męskiej, nadal nie jest znana jednoznaczna odpowiedź na pytanie, czy obserwowane pogorszenie jakości nasienia u mężczyzn, zwłaszcza w pierwszych trzech miesiącach po przebyciu infekcji COVID-19, jest bezpośrednią konsekwencją aktywnego zakażenia komórek męskiego układu płciowego przez wirus SARS-CoV-2 czy pośrednim efektem uogólnionego i lokalnego, procesu zapalnego, będącego odpowiedzią organizmu na czynnik infekcyjny. Niniejszy artykuł jest pierwszym obszernym opracowaniem przekrojowym w piśmiennictwie polskim, który podsumowuje aktualną wiedzę naukową, popartą doświadczeniem klinicznym, na temat potencjalnych mechanizmów patogenetycznych samej infekcji, a także wpływu następstw szczepień przeciw COVID-19 na zdrowie reprodukcyjne mężczyzn. Autorzy są świadomi potrzeby dalszych wnikliwych badań naukowych i długofalowych obserwacji klinicznych na ostateczne wnioski dotyczące wpływu infekcji COVID-19 na rozrodczość.

**Słowa kluczowe:** SARS-CoV-2, układ płciowy męski, szczepionka przeciw SARS-CoV-2

## Abstract

Over three years of the COVID-19 pandemic have brought a large number of clinical studies confirming the possible involvement of SARS-CoV-2 infection in fertility disorders. Although research data indicated relatively high tropism of the SARS-CoV-2 virus to male reproductive system (especially to the male gonad), there is still no clear whether the observed semen quality deterioration in men, especially in the first three months after COVID-19 infection, is a direct consequence of active infection in the male reproductive tract by the SARS-CoV-2 virus or rather an indirect effect of systemic and local inflammatory reactions, which are a natural response to an infectious agent. This article is the first comprehensive cross-sectional description in the Polish literature that summarizes the current knowledge, supported by clinical experience, on the potential pathogenetic mechanisms of the SARS-CoV-2 infection as well as the impact of COVID-19 vaccination on male reproductive potential. The authors are aware that further in-depth scientific research and long-term clinical observations are needed for final summary and/or conclusions concerning COVID-19 impact on reproductive health.

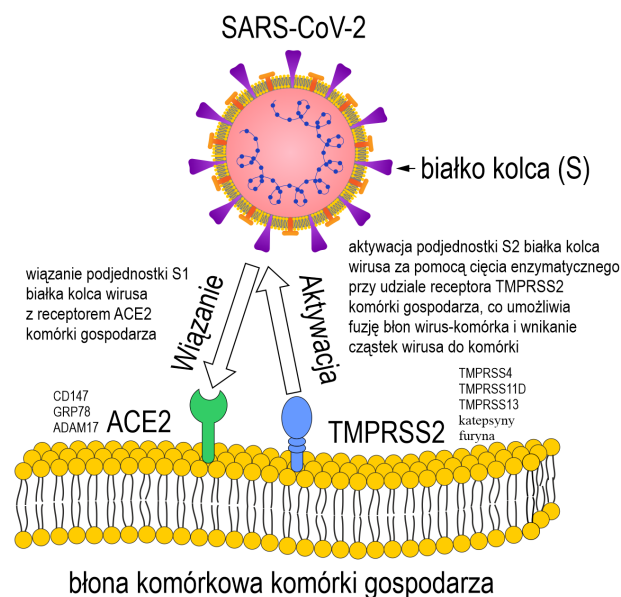
**Key words:** SARS-CoV-2, male reproductive system, SARS-CoV-2 vaccination

## Skróty / Abbreviations

ACE2 – enzym konwertujący angiotensynę 2 (ang. *angiotensin converting enzyme type 2*); ADAM17 – białko zawierające domenę dezintegriny i metaloproteinazy 17 (ang. *a disintegrin and metalloproteinase 17*); ANPEP – aminopeptydaza alanylowa typu N (ang. *alanyl aminopeptidase N*); ASA – przeciwciała przeciwplemnikowe (ang. *antisperm antibodies*); CD147 – basigina (ang. *basigin*); COVID-19 – choroba koronawirusowa 2019 (ang. *coronavirus disease 2019*); CRP – białko C-reaktywne (ang. *C-reactive protein*); DPP-4 – peptydaza dipeptydylowa 4 (ang. *dipeptidyl peptidase-4*); E – białko osłonki (ang. *envelope protein*); FSH – hormon folikulotropowy (ang. *follicle-stimulating hormone*); GRP78 – białko regulowane glukozą 78 (ang. *glucose-regulated protein*); HIV – ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*); HPG – oś podwzgórze–przysadka–jądro (ang. *hypothalamic–pituitary–gonadal axis*); HR – powtórzenia heptadowe (ang. *heptad repeats*); IFN- $\gamma$  – interferon gamma (ang. *interferon gamma*); IL – interleukina (ang. *interleukin*); LH – hormon luteinizujący (ang. *luteinizing hormone*); M – białko błonowe (ang. *membrane protein*); MAR – mieszany test antyglobulinowy (ang. *mixed antiglobulin reaction*); MCP-1 – chemotaktyczne białko monocytów 1 (ang. *monocyte chemoattractant protein 1*); MERS-CoV – koronawirus bliskowschodniego zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ang. *Middle East severe acute respiratory syndrome – coronavirus*); N – białko nukleokapsydu (ang. *nucleocapsid*); PET/CT – pozytronowa tomografia emisyjna sprzężona z tomografią komputerową (ang. *positron emission tomography/computed tomography*); RAAS – układ renina–angiotensyna–aldosteron (ang. *renin–angiotensin–aldosterone system*); RT-PCR – reakcja łańcuchowa polimerazy w czasie rzeczywistym (ang. *real time polymerase chain reaction*); S – białko kolca (ang. *spike protein*); SARS-CoV – koronawirus zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ang. *severe acute respiratory syndrome – coronavirus*); SARS-CoV-2 – koronawirus zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2 (ang. *severe acute respiratory syndrome – coronavirus-2*); scRNA-seq – sekwencjonowanie pojedynczych komórek (ang. *single-cell RNA sequencing*); SHGB – globulina wiążąca hormony płciowe (ang. *sex hormone binding globulin*); T – testosteron (ang. *testosterone*); TEM – transmisyjny mikroskop elektronowy (ang. *transmission electron microscopy*); TGF- $\beta$ 1 – transformujący czynnik wzrostu beta 1 (ang. *transforming growth factor beta 1*); TMPRSS – podrodzina białek przezbłonowych proteazy serynowej (ang. *transmembrane protease serine subfamily*); TMPRSS2 – przezbłonowa proteaza serynowa 2 (ang. *transmembrane protease, serine 2*); TMPRSS4 – przezbłonowa proteaza serynowa 4 (ang. *transmembrane protease, serine 4*); TMPRSS11D – przezbłonowa proteaza serynowa 11D (ang. *transmembrane protease, serine 11D*); TMPRSS13 – przezbłonowa proteaza serynowa 13 (ang. *transmembrane protease, serine 13*); TNF- $\alpha$  – czynnik wzrostu nowotworów alfa (ang. *tumor necrosis factor alpha*)

## Wirus SARS-CoV-2 – pochodzenie, budowa, mechanizm zakażenia

Niedawno odkryty koronawirus zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2 (SARS-Cov-2, ang. *severe acute respiratory syndrome – coronavirus-2*), wywołujący chorobę koronawirusową 2019 (COVID-19, ang. *coronavirus deasese 2019*), jest siódmym odzwierzęcym koronawirusem, który może infekować człowieka, jednocześnie trzecim, który może przenosić się bezpośrednio z człowieka na człowieka i wywoływać ciężkie objawy ze strony układu oddechowego (Helmy i wsp., 2020). Od momentu wykrycia pierwszego przypadku COVID-19 w grudniu 2019 roku, w Wuhan we wschodnich Chinach do chwili obecnej, liczba osób, u których potwierdzono infekcję wirusem SARS-CoV-2 przekroczyła na świecie 763 mln (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>; data wejścia: 25.04.2023 r.). Wirus SARS-CoV-2 jest reowirusem i należy do rodzaju *Betacoronavirus* i podobnie jak inne koronawirusy z tej grupy jest wirusem otoczkowym, ma kształt kulisty lub owalny o średnicy od 80–120 nm. Nowy koronawirus jest zbliżony genetycznie do koronawirusa zespołu ostrej niewydolności oddechowej (SARS-CoV, ang. *severe acute respiratory syndrome – coronavirus*) oraz koronawirusa bliskowschodniego zespołu ostrej niewydolności oddechowej (MERS-CoV, ang. *Middle East severe acute respiratory syndrome – coronavirus*), koronawirusów, które były odpowiedzialne, odpowiednio za epidemię SARS w latach 2002–2003 i epidemię MERS w 2012 roku (Gralinski i Menachery, 2020). Genom wirusa SARS-CoV-2 stanowi jednociowy RNA o silnej dodatniej polarności i charakteryzuje się wysoką zmiennością sekwencji. Strukturę wirionu tworzą cztery główne białka tj. ufosforylowane białko nukleokapsydu (N, ang. *nucleocapsid*) oraz trzy glikoproteiny budujące otoczkę wirusa, które stanowią białko błonowe (M, ang. *membrane*), białko osłonki (E, ang. *envelope*) oraz białko powierzchniowe w kształcie kolców (S, ang. *spike*). Oprócz białek strukturalnych genom wirusa SARS-CoV-2 koduje również 16 białek niestrukturalnych, zaangażowanych w proces replikacji i 7 białek pomocniczych, które ułatwiają interakcje wirusa z komórką gospodarza (Kuczyńska i wsp., 2021). Kluczową rolę w mechanizmie zakażenia odgrywa białko kolca S otoczki wirusa SARS-CoV-2, którego podjednostka S1 wykazuje powinowactwo do ludzkiego białka receptorowego, enzymu konwertującego angiotensynę 2 (ACE2, ang. *angiotensin converting enzyme type 2*). Większość badaczy uważa, że do wewnątrzkomórkowej fuzji osłonki wirusa SARS-CoV-2, niezbędna jest aktywacja podjednostki S2 białka kolca na drodze cięcia enzymatycznego przy udziale receptora przezbłonowej proteazy serynowej 2 (TMPRSS2, ang. *transmembrane protease, serine 2*) (Hoffmann i wsp., 2020); (Rycina 1). Badania eksperymentalne wykazały, że rolę receptorów dla wirusa SARS-CoV-2 mogą pełnić także białka tj. basigina (CD147; ang. *basigin*), białko regulowane glukozą 78



Ryc. 1. Mechanizm molekularny zakażenia wirusem SARS-CoV-2. ACE2 – enzym konwertujący angiotensynę 2; ADAM17 – białko zawierające domeny dezintegryny i metaloproteinazy 17; CD147 – basigina; GRP78 – białko regulowane glukozą 78; TMPRSS2 – przezbłonowa proteaza serynowa 2; TMPRSS4 – przezbłonowa proteaza serynowa 4; TMPRSS11D – przezbłonowa proteaza serynowa 11D; TMPRSS13 – przezbłonowa proteaza serynowa 13

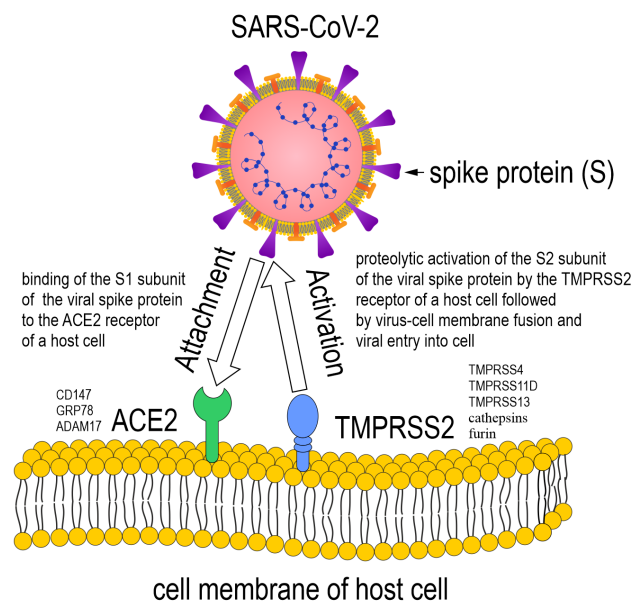


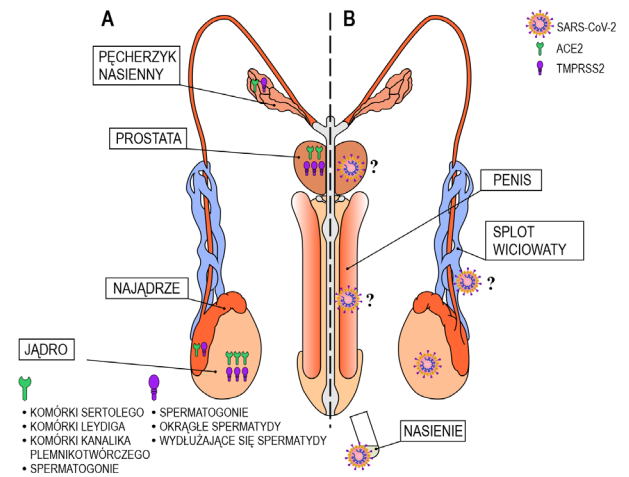
Fig. 1. Molecular mechanism of SARS-CoV-2 infection. ACE2 – angiotensin converting enzyme type 2; ADAM17 – a disintegrin and metalloproteinase 17; CD147 – basigin; GRP78 – glucose-regulated protein; TMPRSS2 – transmembrane protease, serine 2; TMPRSS4 – transmembrane protease, serine 4; TMPRSS11D – transmembrane protease, serine 11D; TMPRSS13 – transmembrane protease, serine 13

(GRP78; ang. *glucose-regulated protein*) i białko zawierające domenę dezintegryny i metaloproteinazy 17 (ADAM17; ang. *a disintegrin and metalloproteinase 17*) (Aguar i wsp., 2020). Natomiast do białek aktywujących białko kolca S i umożliwiających replikację wirusa należą również inne białka podrodziny TMPRSS tj. TMPRSS4, TMPRSS11D, TMPRSS13, a także katepsyny i furyna (Kishimoto i wsp., 2021) (Rycina 1). W organizmie ludzkim, receptory ACE2 i TMPRSS2 naturalnie występują w wielu

tkankach i narządach, choć poziom ich ekspresji wykazuje znaczne zróżnicowanie. Receptor ACE2 reprezentowany jest najliczniej w pneumocytach II rzędu płuc (83% komórek) i enterocytach jelita cienkiego (30% komórek). Jego wysoką ekspresję wykazano także w sercu (śródbłonek tętnic wieńcowych, kardiomiocyty, fibroblasty, adipocyty nasierdziowe) oraz w nerkach (rąbek szczołeczkowy kanalików bliższych, kłębuszek nerkowy, pętla Henlego, kanaliki dalsze i zbiorcze) (Wang i wsp., 2020). Z kolei receptor TMPRSS2 jest silnie reprezentowanym białkiem powierzchniowym komórek śródbłonka w drogach oddechowych, pokarmowych, moczowo-płciowych oraz w gruczole krokowym (Chen i wsp., 2010). Taka szeroka dystrybucja receptorów ACE2 i TMPRSS2 stwarza wysokie ryzyko wniknięcia wirusa SARS-CoV-2 do wielu tkanek i narządów, co wpływa na dynamikę przebiegu infekcji i może odpowiadać za różnorodność objawów i wielopostaciowość choroby COVID-19. Chociaż nie ma jednoznacznych dowodów, że płeć może wpływać na przebieg infekcji SARS-CoV-2, z obserwacji klinicznych wynika, że u mężczyzn infekcja częściej przybiera postać ciężką. Przyczyną tego zjawiska mogą być różnice na poziomie genetycznym, epigenetycznym, hormonalnym i metabolicznym. Wiadomo, że mężczyźni zazwyczaj wykazują wyższą ekspresję TMPRSS2 niż kobiety, co związane jest z faktem, że transkrypcja tego receptora jest regulowana przez receptor androgenowy (Hoffmann i wsp., 2020). Z kolei gen kodujący receptor ACE2 podlega regulacji hormonalnej (ochronna rola estrogenów). Dodatkowo, wzrost ekspresji ACE2 częściej występuje w chorobach współistniejących tj. nadciśnienie, nowotwory czy otyłość (Breidenbach i wsp., 2020).

## Receptory ACE2 i TMPRSS2 w układzie płciowym męskim

Obecność obu receptorów odgrywających kluczową rolę w mechanizmie zakażenia SARS-CoV-2, ACE2 i TMPRSS2, potwierdzono w układzie płciowym męskim (Rycina 2). W przypadku gonady męskiej, dane molekularne dotyczące poziomu ekspresji poszczególnych receptorów w różnych typach komórek gonady i/lub ich ko-ekspresji w tych samych komórkach tego narządu są niejednoznaczne. Przeprowadzona przez Pan i wsp. (2020) oraz Stanley i wsp. (2000) analiza transkryptomu na poziomie pojedynczej komórki (scRNA-seq, ang. *single-cell RNA sequencing*) w jądrach zdrowych młodych mężczyzn wykazała względnie niską ekspresję receptora ACE2 i TMPRSS2 i słabą ko-ekspresję obu tych receptorów, w różnych komórkach gonady. Z kolei analiza bioinformatyczna baz danych *Gene Expression Omnibus* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) i *Sequence Read Archive* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sra/>), dotyczących scRNA-seq w komórkach gonad trzech mężczyzn w wieku reprodukcyjnym wykazała, że receptor ACE2 ulega silnej ekspresji przede wszystkim w komórkach



Ryc. 2. Dystrybucja receptorów ACE2 i TMPRSS2 w męskim układzie płciowym (A) oraz potencjalne miejsca obecności wirusa SARS-CoV-2 (B). ACE2 – enzym konwertujący angiotensynę 2; TMPRSS2 – przez błonową proteaza serynowa 2; ? – potwierdzono u naczelnych poza człowiekiem

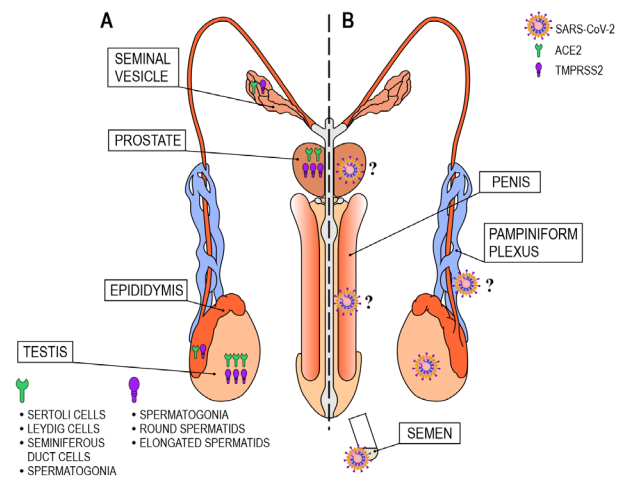


Fig. 2. ACE2 and TMPRSS2 receptor distribution in the male reproductive tract (A) and potential locations of the SARS-CoV-2 virus (B). ACE2 – angiotensin converting enzyme type 2; TMPRSS2 – transmembrane protease, serine 2; ? – confirmed in non-human primates

somatycznych Leydiga i Sertolego oraz w spermatogoniach, podczas gdy spermatocyty i spermatozydy charakteryzują się niską ekspresją tego receptora (Wang i Xu, 2020). Z kolei, najwyższą ekspresję receptora TMPRSS2 wykazano w komórkach germinalnych, w szczególności w okrągłych i wydłużonych spermatozydach oraz w spermatogoniach. Uwagę zwraca obserwowana przez autorów ko-ekspresja obu receptorów na powierzchni pierwotnych komórek płciowych oraz wydłużonych spermatozyd (Wang i Xu, 2020). Inna analiza danych scRNA-seq gonad mężczyzn zdrowych oraz z azoospermia obstrukcyjną przeprowadzona przez Liu i wsp. (2020) potwierdziła wysoką ekspresję ACE2 i niską ekspresję TMPRSS2 w komórkach Sertolego, ale wykazała wysoką ekspresję TMPRSS2 i niską ekspresję ACE2 w spermatogoniach. Co więcej, przeprowadzone analizy ekspresji ACE2 w komórkach gonady męskiej na poziomie mRNA wskazują na wyższą ekspresję tego receptora u mężczyzn nieplodnych w stosunku do mężczyzn płodnych, a także na zależność

poziomu ekspresji receptora ACE2 w komórkach jąder od wieku mężczyzn, wykazując stopniowy jego wzrost wraz z osiągnięciem dojrzałości płciowej, z apogeum około 30. r.ż., i dalszy spadek ekspresji tego receptora, z bardzo niskimi poziomami około 60. r.ż. (*Shen i wsp., 2020; Verma i wsp., 2020*). Odkrycia te z jednej strony potwierdzają, że receptor ACE2 odgrywa rolę w fizjologii płodności męskiej, z drugiej strony wskazują, że gonada męska jest narządem wysokiego ryzyka podatnym na infekcję SARS-CoV-2, zwłaszcza u mężczyzn w wieku reprodukcyjnym, jakkolwiek nadal nie mamy pełnej wiedzy na temat częstotliwości występowania ko-ekspresji receptorów ACE2 i TMPRSS2 w poszczególnych komórkach gonady męskiej, co determinuje wnikanie wirusa SARS-CoV-2 do komórek gospodarza (*Patel i wsp., 2021*).

W układzie płciowym męskim ekspresję receptorów ACE2 i/lub TMPRSS2 potwierdzano również w najądrzu oraz gruczołach dodatkowych, pęcherzykach nasiennych i gruczole krokowym (*Massarotti i wsp., 2021*) (*Rycina 2*). Wyniki analizy bioinformatycznej bazy danych *Human Protein Atlas* (<https://proteatlas.org>) sugerują niski poziom ekspresji receptora ACE2 w komórkach gruczolowych pęcherzyków nasiennych oraz bardzo niski poziom ekspresji tego receptora w komórkach nabłonkowych przewodu najądrza i nabłonku komórek gruczolowych prostaty, w przeciwieństwie do ekspresji receptora TMPRSS2, którego najniższy poziom wykazano w najądrzu, wyższy w pęcherzykach nasiennych i najwyższy w gruczole krokowym (*Patel i wsp., 2021*). Co więcej, przeprowadzona przez *Song i wsp. (2020)* analiza scRNA-seq komórek gruczołu krokowego od zdrowych mężczyzn, wykazała obecność receptora ACE2 w 0,32%, receptora TMPRSS2 w 18,65% i ko-ekspresję obu receptorów w <1% komórek nabłonka gruczolowego tego narządu. Warto w tym miejscu nadmienić, że ekspresję receptora TMPRSS2 potwierdzono również w prostatomach, organellach komórkowych produkowanych przez komórki nabłonkowe gruczołu krokowego i wydzielanych do nasienia w trakcie ejakulacji, gdzie pełnią wiele ważnych funkcji w procesie zapłodnienia (m.in. warunkują prawidłową ruchliwość ejakulowanych plemników). Ponadto, udokumentowano silną ekspresję TMPRSS2 w komórkach raka prostaty (*Chen i wsp., 2010*). Biorąc pod uwagę powyższe dane nie możemy wykluczyć, że gruczoł krokowy może być potencjalnym miejscem zakażenia SARS-CoV-2 w męskim układzie płciowym. Kontrowersje dotyczące układu receptorowego dla wirusa SARS-CoV-2 zostaną omówione w dalszej części pracy, w rozdziale dotyczącym wpływu szczepionek skierowanych przeciw COVID-19.

Ostatnie badania po raz pierwszy potwierdziły ekspresję ACE2 na powierzchni ludzkich ejakulowanych plemników na poziomie białka (*Ramal-Sanchez i wsp., 2022*). Co więcej, przeprowadzone badania immunolokalizacji ACE2 w mikroskopie elektronowym ujawniły obecność białka ACE2 o pełnej długości (805 aminokwasów) oraz jego krótkiej izoformy (459 aminokwasów), które wykazują specyficzne powinowactwo do poszczególnych

regionów plemnika. Wykazano zwiększoną lokalizację białka ACE2 w rejonie równikowym główki plemnika i wzrost ekspresji krótkiej izoformy tej proteazy w rejonie wstawki (*Ramal-Sanchez i wsp., 2022*). Należy podkreślić, że oprócz ACE2 gamety męskie posiadają na powierzchni cały repertuar enzymów i receptorów kaskady sygnałowej angiotensyny oraz dodatkowo szeregu proteaz tj. TMPRSS2, TMPRSS11B, TMPRSS12 czy furyna, które pełnią ważną rolę w utrzymaniu żywotności ludzkich plemników i ich zdolności do zapłodnienia (*Aitken, 2021*). Obecność obu kluczowych receptorów dla SARS-CoV-2 na powierzchni ejakulowanych plemników nie jest wystarczającym dowodem, by uznać gametę męską za komórkę wektorową, zdolną do przenoszenia choroby COVID-19 drogą płciową, niemniej nie można takiej możliwości wykluczyć. Rola systemu renina–angiotensyna oraz białek z rodziny TMPRSS w biologii plemników z pewnością wymaga dalszych badań.

## ■ SARS-CoV-2 w układzie płciowym męskim

Powszechna dystrybucja na powierzchni wielu komórek gonady męskiej i gruczołów dodatkowych kluczowych receptorów wykorzystywanych przez wirusa SARS-CoV-2 do zakażenia, jest głównym czynnikiem warunkującym jego tropizm do układu płciowego męskiego, co może mieć poważne konsekwencje dla zdrowia reprodukcyjnego. O możliwości uszkodzenia gonad męskich przez SARS-CoV donoszono w 2006 r. Badania *Xu i wsp. (2006)* potwierdziły występowanie patologicznych zmian w jądrach pobranych od sześciu pacjentów, którzy zmarli na SARS, a obrazy histologiczne jednoznacznie wskazywały na występowanie zmian zapalnych tj. pogrubienie błony podstawnej kanalików plemnikotwórczych, zwłóknienie okołokanalikowe, przekrwienie jąder, utrata komórek germinalnych i liczne nacieki leukocytarne.

Istnieją doniesienia, w których wskazywano, że niektórzy mężczyźni z infekcją SARS-CoV-2, zwłaszcza o umiarkowanym i ciężkim przebiegu, zgłaszali ból jądra lub skarżyli się na uczucie dyskomfortu w mosznie o różnym nasileniu (*Kim i wsp., 2020; La Marca i wsp., 2020; Bridwell i wsp., 2021*). W dużym retrospektywnym badaniu kohortowym *Chen i wsp. (2021a)* u 142 pacjentów, u których uzyskano pozytywny wynik testu łańcuchowej reakcji polimerazy w czasie rzeczywistym (RT-PCR, ang. *real time polymerase chain reaction*) na obecność COVID-19 w drogach oddechowych, wykonali badania ultrasonograficzne moszny w momencie postawienia diagnozy. U 22,5% badanych pacjentów z infekcją SARS-CoV-2 potwierdzono zwiększoną przepuszczalność błony białawej i zwiększony przepływ naczyniowy, co wskazuje na objawy typowe dla zapalenia jąder i/lub najądrza. Nadal jest jednak nieznaną odpowiedzią na pytanie, czy prawdopodobieństwo pojawienia się lokalnych objawów klinicznych u pacjentów z infekcją SARS-CoV-2 zwiększa się wraz ze wzrostem miana wirusa w tęście

potwierdzającym zakażenie. Ponadto, nie można także wykluczyć rozwinięcia się stanu zapalnego jąder dopiero po przebyciu zakażenia SARS-CoV-2 (zwłaszcza w infekcjach podostrych i/lub latentnych).

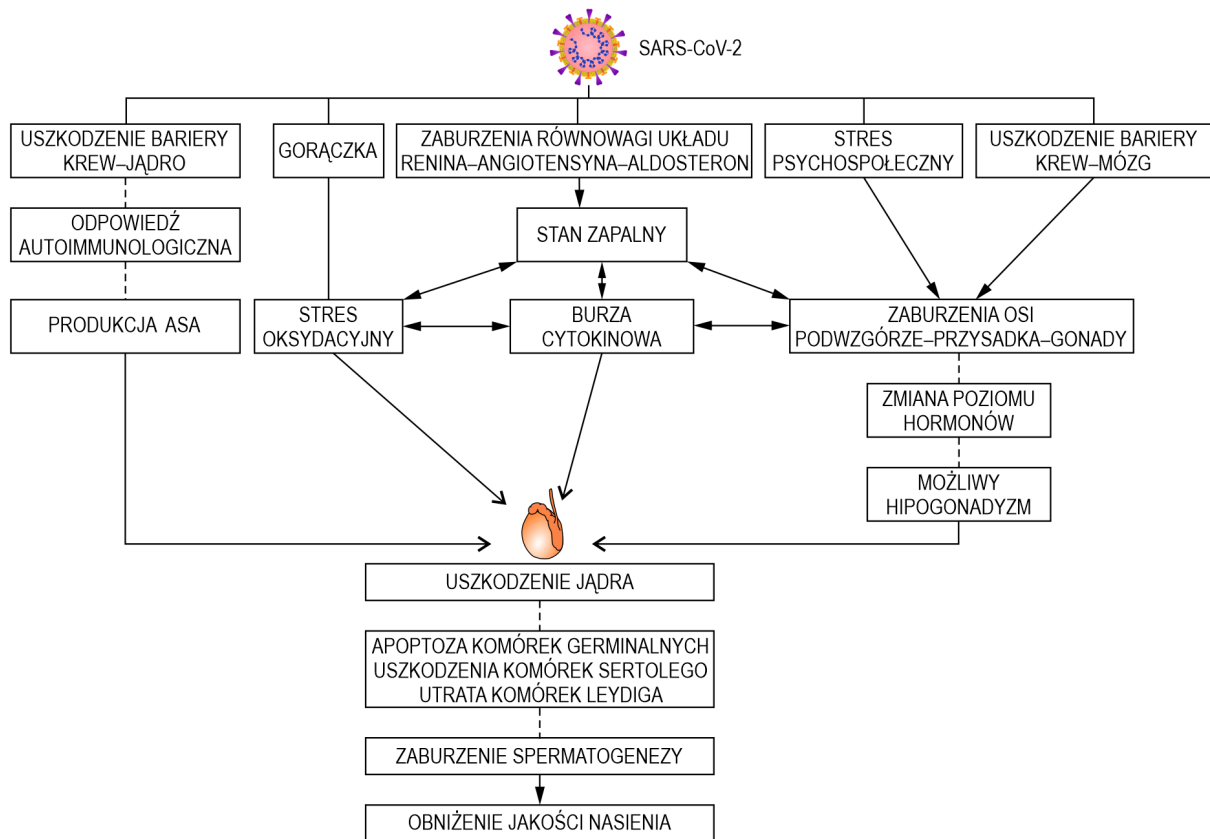
Pojedyncze doniesienia potwierdziły możliwą obecność nukleokapsydu SARS-CoV-2 w gonadzie męskiej. [Poma i wsp. \(2022\)](#) przeprowadzili analizę pośmiertną tkanek endokrynnych, w tym gonady męskiej, od 29 chorych mężczyzn z ciężkim przebiegiem COVID-19. Genom SARS-CoV-2 wykryto w 10/16 (62%) próbek tkanki tłuszczowej, w cytoplazmie lipocytów otaczającej krople lipidowe, 6/9 (67%) próbek jąder, w cytoplazmie komórek kanalików nasiennych i 9/25 (36%) próbek tarczycy, w cytoplazmie komórek nabłonkowych wyściełających pęcherzyki tarczycy. We wszystkich przypadkach obecność wirusa w badanych tkankach potwierdzono zarówno na poziomie molekularnym, jak i barwieniem immunohistochemicznym ([Poma i wsp., 2022](#)). W innym badaniu pośmiertnym, przeprowadzonym dla pięcioosobowej grupy pacjentów z infekcją SARS-CoV-2, u wszystkich mężczyzn wykazano obecność wirusa w badaniu immunohistochemicznym z zastosowaniem przeciwciała skierowanego przeciwko podjednostce S1 białka kolca, ale tylko w dwóch przypadkach potwierdzono obecność genomu wirusa SARS-CoV-2 metodą RT-PCR. Co więcej, badania ultrastrukturalne w transmisyjnym mikroskopie elektronowym (TEM, ang. *transmission electron microscopy*) ujawniły obecność cząsteczek podobnych do wirusa SARS-CoV-2 w przestrzeni śródmiąższowej gonad u wszystkich badanych mężczyzn ([Ma i wsp., 2021b](#)).

Badania histopatologiczne gonady męskiej przeprowadzone pośmiertnie u pacjentów ze średnio nasilonym i ciężkim przebiegiem COVID-19 często ujawniały obecność zmian związanych z uszkodzeniem procesu spermatogenezy i kanalików nasiennych, charakterystycznych dla ostrego zapalenia jądra, które obejmowały między innymi obrzęk, zwłóknienie okołokanalikowe, wakuolizację komórek Sertolego i utratę komórek germinalnych ([Rycina 3](#)). Co więcej, zmianom tym często towarzyszyła zwiększona akumulacja niedojrzałych spermatocytów (obok plemników) w świetle przewodu najądrza ([Li i wsp., 2020b](#); [Flaifel i wsp., 2021](#)). W niektórych przypadkach obserwowano także wielogniskowe mikrozakrzepy w układzie naczyniowym jądra, co może sugerować, że zmiany zapalne obserwowane w jądrach u mężczyzn z ciężką infekcją SARS-CoV-2 mogą być dodatkowo efektem niedotlenienia ([Flaifel i wsp., 2021](#)). [Yang i wsp. \(2020\)](#) w jądrach wszystkich 12 pacjentów, którzy zmarli z powodu powikłań po COVID-19, zaobserwowali obniżoną liczbę komórek Leydiga w porównaniu do grupy kontrolnej, z towarzyszącym obrzękiem komórek Sertolego. Należy jednak podkreślić, że w żadnym z powyższych badań nie potwierdzono obecności aktywnego wirusa SARS-CoV-2 w zmienionych zapalnie gonadach, co sugeruje, że mogą być one efektem zmian degeneracyjnych związanych z toczącym się ogólnoustrojowym bądź lokalnym procesem zapalnym ([Rycina 3](#)).

Powyższe badania jednoznacznie wskazują na wysoki tropizm wirusa SARS-CoV-2 do narządów męskiego układu płciowego. Na obecnym etapie badań nie można wykluczyć, że wirus SARS-CoV-2, podobnie jak inne wirusy RNA tj. wirus świnki, ludzki wirus niedoboru odporności (HIV, ang. *human immunodeficiency virus*) czy wirus Zika, może pokonać barierę krew–jądro, zachować swoje zdolności replikacyjne i bezpośrednio infekować komórki gonady męskiej, prowadząc w dłuższym okresie czasie nawet do zahamowania ich rozwoju ([Rycina 3](#)). Ostatnie wyniki badań obrazowych, przeprowadzonych na makakach rebus, z wykorzystaniem pozytonowej tomografii emisyjnej sprzężonej z tomografią komputerową (PET/CT, ang. *positron emission tomography/computed tomography*), wskazują na cztery anatomiczne miejsca lokalizacji wirusa SARS-CoV-2 w męskim układzie płciowym, w jądrze, powrózku nasiennym, gruczole krokowej i prąciu ([Madden i wsp., 2022](#)) ([Rycina 2](#)).

## ■ SARS-CoV-2 w nasieniu

Od początku pandemii COVID-19 opublikowano wiele prac klinicznych dotyczących obecności wirusa SARS-CoV-2 w nasieniu u pacjentów ze zdiagnozowanym COVID-19. Większość badań przeprowadzonych przez niezależne zespoły autorów nie potwierdziła obecności wirusa SARS-CoV-2 w nasieniu, zarówno w próbkach pobranych w ostrej fazie infekcji ([Holtmann i wsp., 2020](#); [Kayaaslan i wsp., 2020](#); [Pan i wsp., 2020](#); [Burke i wsp., 2021](#); [Scroppo i wsp., 2021](#)) jak i w próbkach pobranych od ozdrowieńców ([Guo i wsp., 2020](#); [Ma i wsp., 2021b](#); [Temiz i wsp., 2021](#); [Ruan i wsp., 2021](#); [Donders i wsp., 2022](#)). Tylko w dwóch pracach wykryto obecność RNA wirusa SARS-CoV-2 w ejakulacie metodą RT-PCR. W badaniu opublikowanym na początku pandemii przez grupę naukowców z Chin, wirusa SARS-CoV-2 zidentyfikowano w 6/38 próbek nasienia od pacjentów z rozpoznaniem COVID-19, w tym 4/15 próbek od pacjentów w ostrej fazie infekcji i 2/23 próbki od pacjentów, którzy wyzdrowieli ([Li i wsp., 2020a](#)). Jakkolwiek, autorzy podali w pracy niepełne informacje w odniesieniu do metody pobierania nasienia do badań i czułości zastosowanego testu molekularnego. Z kolei grupa [Gacci i wsp. \(2021\)](#) potwierdziła obecność RNA wirusa SARS-CoV-2 w nasieniu u 1/43 ozdrowieńców, w próbce pobranej w 21. dniu po wykazaniu ujemnego wyniku testu RT-PCR w wymazie z nosogardzieli. Co ciekawe, autorzy wykazali również obecność genomu wirusa w innych płynach ustrojowych badanych pacjentów tj. ślina (1/43) oraz mocz (1/43) ([Gacci i wsp., 2021](#)). Badano również obecność SARS-CoV-2 w wydzielinie gruczołu krokowego oraz w moczu po masażu gruczołu krokowego, ale w żadnym z tych płynów nie potwierdzono obecności aktywnych cząstek wirusa ([Zhang i wsp., 2020](#); [Gacci i wsp., 2021](#)). Powyższe badania wskazują, że u mężczyzn wyleczonych z infekcji ryzyko przeniesienia SARS-CoV-2 drogą kontaktów seksualnych



Ryc. 3. Wpływ zakażenia wirusem SARS-CoV-2 na męski układ płciowy – potencjalne mechanizmy patogenetyczne. ASA – przeciwciała przeciwplemnikowe

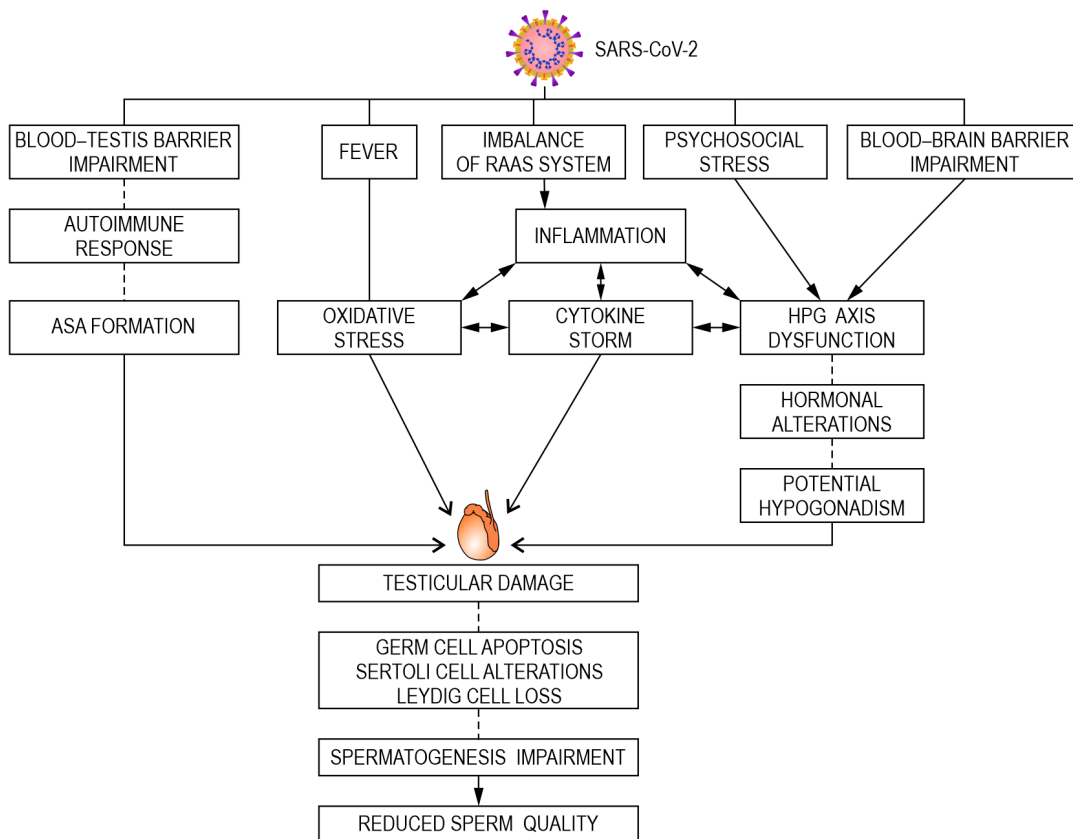


Fig. 3. Possible pathogenic mechanisms of SARS-CoV-2 infection in male reproductive system. ASA – antisperm antibodies; HPG – hypothalamic-pituitary-gonadal axis; RAAS – renin-angiotensin-aldosterone system

wyduje się nieistotne, a główną drogą transmisji wirusa pozostaje droga kropelkowa. Zaleca się jednak zachowanie ostrożności przy obróbce nasienia do procedur rozrodu wspomaganego czy kriokonserwacji. Aby zminimalizować ryzyko kontaminacji, proponuje się badanie przesiewowe próbek na obecność materiału genetycznego SARS-CoV-2, przy udziale wystandaryzowanych protokołów RT-PCR dedykowanych do nasienia (*Chabrolles i wsp., 2022*).

## Infekcja SARS-CoV-2 a hormony steroidowe

Inna istotna kwestia związana z negatywnym wpływem infekcji SARS-CoV-2 na zdrowie reprodukcyjne i układ płciowy męski dotyczy sekrecji i funkcji hormonów steroidowych. Wyniki wielu badań retrospektywnych wskazują, że mężczyźni z infekcją wirusową ujawniają obniżone obwodowe stężenie testosteronu (T, ang. *testosterone*) i wahania stężeń gonadotropin tj. hormonu luteinizującego (LH, ang. *luteinizing hormone*) oraz hormonu folikulotropowego (FSH, ang. *follicle-stimulating hormone*) (*Ma i wsp., 2021a; Schroeder i wsp., 2021; Cinislioglu i wsp., 2022*). W niektórych badaniach niski poziom testosteronu u mężczyzn wiązał się ze wzrostem stężenia estradiolu w surowicy krwi (*Schroeder i wsp., 2021; Salonia i wsp., 2022*). Taka zależność nie była obserwowana w grupie kobiet z infekcją SARS-CoV-2 (*Schroeder i wsp., 2021*). Wykazywano również podwyższone stężenia globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG, ang. *sex hormone binding globulin*) u mężczyzn z COVID-19, co wiązało się ze zmniejszeniem aktywnej wolnej frakcji T (*Schroeder i wsp., 2021*). W innym dużym retrospektywnym badaniu kohortowym, *Ma i wsp. (2021a)* zbadali profil hormonalny u mężczyzn w wieku reprodukcyjnym, w tym u 119 mężczyzn z COVID-19 i 273 mężczyzn, którzy nie mieli infekcji SARS-CoV-2. Analiza porównawcza nie wykazała różnic statystycznie istotnych dla stężeń T, FSH i estradiolu pomiędzy badanymi grupami, natomiast zaobserwowano statystycznie znamienne podwyższenie obwodowego stężenia LH oraz obniżenie współczynników T/LH i FSH/LH u chorych z infekcją COVID-19 w porównaniu do grupy kontrolnej. W innym badaniu, przeprowadzonym u 41 mężczyzn po około 1–2 miesiącach po wyleczeniu COVID-19, stężenia T, LH, FSH u większości pacjentów mieściły się w zakresie referencyjnym, natomiast zanotowano statystycznie istotne podwyższenie poziomu prolaktyny w porównaniu z grupą kontrolną (*Guo i wsp., 2021*). W piśmiennictwie dostępne są również nieliczne badania retrospektywne, w których porównywano wyniki stężeń hormonów płciowych u tych samych mężczyzn sprzed i po infekcji SARS-CoV-2. *Koç i Keseroğlu (2021)* dla 8-osobowej grupy badanej uzyskali wyniki wskazujące na istotną redukcję stężenia T po wyleczeniu infekcji, bez statystycznych znamienności dla stężeń hormonów gonadotropowych. Z kolei, w badaniach przeprowadzonych na grupie 81 mężczyzn obserwowano obniżenie stężenia

T u ozdowieńców z łagodnym i umiarkowanym przebiegiem COVID-19, ale bez znamienności statystycznej w porównaniu do wartości sprzed infekcji. Autorzy podkreślali jednak, że z grupy badawczej wykluczono mężczyzn z ciężkimi objawami zakażenia. Dla pozostałych badanych hormonów, LH, TSH i prolaktyny również nie uzyskano różnic statystycznie istotnych w ich stężeniach (*Salar i wsp., 2023*).

Pomimo rozbieżności wynikających z faktu przeprowadzenia badań w różnych populacjach (wiek, stopień nasilenia objawów COVID-19, czas pobrania próbki do badań od wyleczenia infekcji) i zastosowania niepełnych profili hormonalnych, powyższe dane wskazują, że mężczyźni chorujący na infekcję SARS-CoV-2 są narażeni na rozwinięcie hipogonadyzmu związanego z obniżeniem stężenia T w surowicy krwi (*Rycina 3*). Wyniki badań *Schroeder i wsp. (2021)* oraz *Salonia i wsp. (2022)* przeprowadzone w grupach mężczyzn hospitalizowanych w związku z ciężkim przebiegiem infekcji SARS-CoV-2 wskazały, że u 15–25% pacjentów niedobór T wiązał się jednocześnie z podwyższeniem stężeń LH, co wskazuje na upośledzenie czynności jąder, związanej z zaburzeniami steroidogenezy w komórkach Leydiga i rozwój hipogonadyzmu hipergonadotropowego, natomiast 75–85% pacjentów z niedoborami T ujawniało zmienne (niskie lub norma) stężenia gonadotropin, co wskazuje na zaburzenia funkcji układu podwzgórze-przysadka i rozwój hipogonadyzmu hipogonadotropowego. O zmianach wstecznych, zachodzących w gonadach mężczyzn chorujących na COVID-19 o ciężkim przebiegu donosiły zarówno wyniki badań pośmiertnych (patrz. podrozdział „SARS-CoV-2 w układzie płciowym męskim”) (*Yang i wsp., 2020*) oraz wyniki nielicznych badań klinicznych, w których około 30% mężczyzn po przechorowaniu COVID-19 ujawniało obniżenie stężenia inhibiny B poniżej wartości referencyjnych (*Guo i wsp., 2021*). Istnieją również dowody na to, że wirus SARS-CoV-2 przenika barierę krew–mózg, atakuje ośrodkowy układ nerwowy i powoduje zapalenie mózgu (*Wierzbza-Bobrowicz i wsp., 2021*) (*Rycina 3*). Badania z wykorzystaniem technik obrazowania struktury i funkcji mózgu potwierdzały także możliwość występowania zmian patologicznych w obrębie podwzgórze oraz powiększenia przysadki mózgowej u osób z infekcją SARS-CoV-2 (*Pascual-Goñi i wsp., 2020*). Interpretując powyższe doniesienia należy podkreślić, że wahania stężeń androgenów zwykle towarzyszą stanom zapalnym/infekcjom, w związku z nasileniem ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, zaburzeniami termoregulacji i wzrostem poziomu cytokin zapalnych, które biorą udział w modulowaniu funkcjonalnej osi podwzgórze–przysadka–jądro (HPG, ang. *hypothalamic–pituitary–gonadal axis*) (*Mohamad i wsp., 2019; Selvaraj i wsp., 2021*) (*Rycina 3*). Potwierdzają to również wyniki badań przeprowadzonych u mężczyzn z infekcją SARS-CoV-2, u których stężenie całkowitego i/lub wolnego T czy wartość współczynnika T/LH negatywnie korelowano z biochemicznymi markerami zapalnymi



tj. liczbą leukocytów czy poziomem białka C-reaktywnego (CRP, ang. *C-reactive protein*) (*Ma i wsp., 2021a; Rastrelli i wsp., 2021*), a stężenie estradiolu pozytywnie korelowano z poziomem interferonu gamma (IFN- $\gamma$ , ang. *interferon gamma*) (*Schroeder i wsp., 2021*). Wielu badaczy podkreśla, iż zaburzenia metabolizmu hormonów steroidowych mogą stanowić cechę charakterystyczną u krytycznie chorych pacjentów płci męskiej z COVID-19. Mężczyźni z najniższym stężeniem całkowitego czy wolnego T w surowicy krwi znacznie częściej wymagali opieki na oddziałach intensywnej terapii i mieli niższy wskaźnik przeżycia (*Rastrelli i wsp., 2021; Schroeder i wsp., 2021*).

Obserwowana zmienność w stężeniu hormonów płciowych u wielu mężczyzn z infekcją COVID-19 powinna być również rozpatrywana jako efekt silnego stresu psychospołecznego, jakim jest sama choroba (*Dutta i Sengupta, 2021*) (*Rycina 3*). Przeprowadzona przez *Temiz i wsp. (2020)* analiza porównawcza poziomów T, LH i FSH przed i po zastosowaniu leczenia COVID-19 wykazała, że niskie stężenia tych hormonów wracały po leczeniu do poziomów wartości referencyjnych. Autorzy sugerują, że obserwowane zaburzenia hormonalne towarzyszą ostrej fazie infekcji i są wynikiem stresu spowodowanego chorobą. Podobnie *Guo i wsp. (2021)* już po około 3 miesiącach od zakończenia leczenia szpitalnego obserwowali stabilizację profilu hormonalnego. Inne wnioski wyciągnęli *Salonia i wsp. (2022)*, którzy monitorowali stężenie T przez 7 miesięcy w grupie 121 mężczyzn po wyleczeniu zakażenia SARS-CoV-2, u których infekcja wiązała się ze znacznym obniżeniem stężenia T. Chociaż u większości pacjentów stężenie T wzrastało w czasie, to ponad 50% mężczyzn, którzy wyzdrowieli z choroby, po 7 miesiącach obserwacji nadal ujawniało niskie stężenie T obserwowane w zespołach hipogonadyzmu. Co więcej, aż w 10% przypadków stężenie T jeszcze bardziej obniżało się, a prawdopodobieństwo normalizacji stężenia T było niższe przy dodatkowym obciążeniu chorobami współistniejącymi. W kolejnym badaniu, ta sama grupa autorów potwierdziła dalszy wzrostowy trend stężenia T u mężczyzn po 12 miesiącach obserwacji po wyleczeniu infekcji (*Salonia i wsp., 2023*).

Podsumowując, do zaburzeń gospodarki hormonalnej wywołanej lub nasilonej przez infekcję SARS-CoV-2 może dojść na każdym z pięter osi HPG, a duże ryzyko rozwoju hipogonadyzmu u mężczyzn po przebyciu zakażenia może wpływać negatywnie nie tylko na płodność, ale także na zdrowie seksualne. W tym kontekście, istnieje pilna potrzeba prospektywnych, randomizowanych i kontrolowanych badań, monitorujących poziom hormonów płciowych w populacji męskiej po zakończonej pandemii.

## Wpływ SARS-CoV-2 na parametry standardowej oceny seminologicznej plemników

Wyniki wielu prac retrospektywnych, w których porównywano parametry plemników mężczyzn po przecho-

rowaniu COVID-19 i mężczyzn bez infekcji, wskazują na możliwy udział infekcji SARS-CoV-2 w etiologii zaburzeń jakości nasienia (*Tabela 1*). Osłabienie co najmniej jednego z konwencjonalnych parametrów plemników obserwowano u około 50–70% ozdrowieńców, a parametrem, który najczęściej ulegał zaburzeniu była liczba plemników w ejakulacie (*Holtmann i wsp., 2020; Li i wsp., 2020b; Guo i wsp., 2021; Ruan i wsp., 2021*). U około 25–35% przypadków, znamiennej redukcji liczby plemników towarzyszyło istotne osłabienie ruchu plemników (*Guo i wsp., 2021; Ruan i wsp., 2021*). Z kolei w dużym badaniu kohortowym przeprowadzonym na grupie 118 mężczyzn wyleczonych z zakażenia, aż w 67% ejakulatów zaburzenia dotyczyły morfologii plemników, 44% mężczyzn miało astenozoospermie, a 25% oligozoospermie (*Donders i wsp., 2022*). Nie brakuje również danych klinicznych, które wskazują na ciężkie nieprawidłowości w standardowym badaniu nasienia po przechorowaniu COVID-19. W badaniu *Gacci i wsp. (2021)* przeprowadzona analiza nasienia po 24–43 dniach od uzyskania negatywnego wyniku testu na COVID-19 wykazała aż osiem przypadków azoospermii i trzy przypadki ciężkiej oligozoospermii. Co więcej, obserwowany wzrost przypadków braku plemników w ejakulacie po przebyciu infekcji SARS-CoV-2 autorzy skorelowali ze stopniem nasilenia jej objawów (*Gacci i wsp., 2021*). Dodatkowo, w ejakulatach osób zakażonych wirusem SARS-CoV-2 częściej obserwowano redukcję odsetka plemników żywych (*Gacci i wsp., 2021; Piroozmanesh i wsp., 2021*) oraz wzrost liczby leukocytów (*Gacci i wsp., 2021*).

Prace kliniczne, w których porównywano parametry plemników u tych samych mężczyzn przed i po infekcji SARS-CoV-2 także sugerują, że wirus SARS-CoV-2 odgrywa rolę przy powstawaniu nieprawidłowości w ejakulowanych gametach męskich (*Tabela 1*). Co ciekawe, badania te wskazują na osłabienie ruchu postępowego i całkowitego plemników, jako najczęściej występujące zaburzenie w ocenie standardowej (*Erbay i wsp., 2021; Koç i Keseroğlu, 2021; Pazir i wsp., 2021*). W kilku badaniach odnotowano także istotne obniżenie parametru objętości nasienia po infekcji, w szczególności przy umiarkowanym i ciężkim nasileniu objawów zakażenia (*Erbay i wsp., 2021; Koç i Keseroğlu, 2021*), przy jednoczesnym spadku koncentracji i całkowitej liczby plemników (*Erbay i wsp., 2021*). W piśmiennictwie naukowym nie brakuje również badań retrospektywnych, w których analiza porównawcza parametrów seminologicznych przed i po infekcji nie wykazała istotnego wpływu na jakość nasienia (*Gul i wsp., 2021; Ma i wsp., 2021a; Stigliani i wsp., 2023*). W wyjaśnieniu przyczyn powyższych różnic należy uwzględnić kilka czynników. Po pierwsze, zwraca uwagę duża różnorodność w liczebności porównywanych grup pacjentów w poszczególnych badaniach (od kilku do kilkudziesięciu osób), co może wpływać na moc przeprowadzonych analiz statystycznych. Po drugie, nie we wszystkich badaniach uwzględniano czas trwania infekcji i stopień nasilenia jej objawów. Po trzecie, próbki nasienia pozyskiwano

Tabela 1. Konwencjonalne i niekonwencjonalne parametry nasienia po infekcji COVID-19

Piśmiennictwo	Badana populacja	Koncepcja badań	Wynik/wniosek
<b>Badania retrospektywne porównujące parametry nasienia między grupą mężczyzn po infekcji COVID-19 i grupą kontrolną</b>			
<i>Li i wsp., 2020b</i>	N=23; mężczyźni z czynną infekcją COVID-19 N=22; grupa kontrolna	infekcja COVID-19 vs grupa kontrolna	39,1% mężczyzn z infekcją COVID-19 miało oligozoospermie; 60,9% mężczyzn z infekcją COVID-19 miało leukocytospermie; istotny wzrost stężenia IL-6, TNF- $\alpha$ , MPC-1 u mężczyzn z infekcją COVID-19
<i>Holtmann i wsp., 2020</i>	N=2; mężczyźni z czynną infekcją COVID-19 N=18; mężczyźni, którzy przeszli infekcję COVID-19 N=14; grupa kontrolna	łagodne objawy infekcji vs umiarkowane objawy infekcji vs grupa kontrolna	istotne obniżenie koncentracji i ruchliwości plemników u mężczyzn z umiarkowanymi objawami infekcji COVID-19; mężczyźni z łagodnymi objawami infekcji COVID-19 nie wykazywali zaburzeń jakości nasienia
<i>Gacci i wsp., 2021</i>	N=43; mężczyźni, którzy przeszli infekcję COVID-19 (negatywny test molekularny na obecność wirusa SARS-CoV-2)	mężczyźni nie hospitalizowani vs hospitalizowani (nie wymagający pobytu na oddziale intensywnej terapii) vs hospitalizowani (wymagający pobytu na oddziale intensywnej terapii)	25,5% mężczyzn miało oligo-krypto-azoospermie po infekcji COVID-19; 76,7% mężczyzn miało patologiczne poziomy IL-8 w plazmie nasiennej; badane parametry korelowały ze stopniem nasilenia infekcji
<i>Guo i wsp., 2021</i>	N=41; mężczyźni, którzy przeszli infekcję COVID-19 (49–72 dni po wyjściu ze szpitala) N=50; grupa kontrolna	infekcja COVID-19 vs grupa kontrolna	istotne obniżenie koncentracji, całkowitej liczby, ruchu postępowego i całkowitego plemników po infekcji COVID-19
<i>Piroozmanesh i wsp., 2021</i>	N=60; mężczyźni, którzy przeszli infekcję COVID-19 N=40; grupa kontrolna	infekcja COVID-19 vs grupa kontrolna	istotne obniżenie koncentracji, ruchliwości i żywotności plemników oraz całkowitej pojemności antyoksydacyjnej nasienia po infekcji COVID-19; istotny wzrost plemników z fragmentacją DNA po infekcji COVID-19
<i>Ruan i wsp., 2021</i>	N=55; mężczyźni, którzy przeszli infekcję COVID-19 (64–93 dni po COVID-19) N=145; grupa kontrolna	infekcja COVID-19 vs grupa kontrolna; łagodne objawy infekcji vs umiarkowane objawy infekcji vs ciężkie objawy infekcji	istotne obniżenie koncentracji i całkowitej ruchliwości plemników po infekcji COVID-19; brak istotnego wpływu stopnia nasilenia infekcji COVID-19 na parametry plemników
<b>Badania retrospektywne porównujące parametry plemników przed i po infekcji COVID-19</b>			
<i>Ma i wsp., 2021a</i>	N=3; mężczyźni z czynną infekcją lub po przejściu infekcji COVID-19	przed infekcją COVID-19 vs po infekcji COVID-19	obniżenie ruchliwości plemników po infekcji COVID-19
<i>Gul i wsp., 2021</i>	N=29; mężczyźni, którzy przeszli infekcję COVID-19	przed infekcją COVID-19 vs po infekcji COVID-19	brak istotnego negatywnego wpływu infekcji COVID-19 na parametry plemników
<i>Koç i Keseroğlu, 2021</i>	N=21; mężczyźni, którzy przeszli infekcję COVID-19 (żaden z pacjentów nie wymagał hospitalizacji w czasie infekcji)	przed infekcją COVID-19 vs po infekcji COVID-19	istotne obniżenie parametru objętości nasienia oraz morfologii, ruchu postępowego i całkowitego plemników po infekcji COVID-19
<i>Pazir i wsp., 2021</i>	N=24; mężczyźni, którzy przeszli infekcję COVID-19	przed infekcją COVID-19 vs po infekcji COVID-19	istotne obniżenie całkowitej ruchliwości i całkowitej liczby ruchliwych plemników po infekcji COVID-19; w grupie mężczyzn, którzy przeszli infekcję COVID-19 bez gorączki, istotne obniżenie całkowitego ruchu plemników po infekcji COVID-19
<i>Erbay i wsp., 2021</i>	N=69; mężczyźni, którzy przeszli infekcję COVID-19 (26 ze słabymi objawami infekcji i 43 z umiarkowanymi objawami infekcji); 94–190 dni po COVID-19	przed infekcją COVID-19 vs po infekcji COVID-19 łagodne objawy infekcji vs umiarkowane objawy infekcji	istotne obniżenie ruchu postępowego, ruchu całkowitego i żywotności plemników po infekcji COVID-19 z łagodnymi objawami infekcji; istotne obniżenie wszystkich konwencjonalnych parametrów plemników oraz parametru objętości nasienia po infekcji COVID-19 z umiarkowanymi objawami infekcji; brak wpływu gorączki na parametry nasienia
<i>Stigliani i wsp., 2023</i>	N=20; mężczyźni w trakcie leczenia niepłodności (próbki nasienia pobierano średnio 8,3 $\pm$ 4,8 miesiące po infekcji)	przed infekcją COVID-19 vs po infekcji COVID-19	brak istotnego negatywnego wpływu infekcji COVID-19 na parametry nasienia; brak istotnego wpływu gorączki na parametry nasienia
<b>Parametry nasienia w prospektywnych badaniach obserwacyjnych u mężczyzn po infekcji COVID-19</b>			
<i>Donders i wsp., 2021</i>	N=118; mężczyźni, którzy przeszli infekcję COVID-19	1 miesiąc vs 1–2 miesiące vs >2 miesiące po infekcji COVID-19	24,6% mężczyzn miało normozoospermie, 25,4% mężczyzn miało oligozoospermie, 44,1% mężczyzn miało astenozoospermie, 67,0% mężczyzn miało teratozoospermie po infekcji COVID-19; gorączka i stopień nasilenia objawów nie były istotnie związane z obniżeniem jakości nasienia; średni czas normalizacji parametrów plemników wynosił 3 miesiące i był najdłuższy dla parametru morfologii; tendencja wzrostu poziomu przeciwciał przeciwplemnikowych w klasie IgG i wzrostu poziomu przeciwciał przeciwplemnikowych w klasie IgA w czasie po infekcji COVID-19

Piśmiennictwo	Badana populacja	Koncepcja badań	Wynik/wniosek
<i>Falahieh i wsp., 2021</i>	N=20, mężczyźni z czynną infekcją COVID-19	14 dni vs 120 dni po infekcji COVID-19	normalizacja ruchu postępowego i całkowitego plemników po 120 dniach od infekcji COVID-19; znacząca poprawa morfologii plemników po 120 dniach od infekcji COVID-19, ale wartości dla tego parametru nie osiągały poziomu tzw. wartości referencyjnych
<i>Guo i wsp., 2021</i>	N=22, mężczyźni, którzy przeszli infekcję COVID-19	1–2 miesiące vs 3 miesiące po infekcji COVID-19	istotny wzrost koncentracji, całkowitej liczby, morfologii i całkowitej liczby plemników ruchliwych po 3 miesiącach po infekcji COVID-19
<i>Ruan i wsp., 2021</i>	N=55; mężczyźni, którzy przeszli infekcję COVID-19	<90 dni vs ≥90 dni po infekcji COVID-19	mężczyźni z dłuższym czasem (≥90 dni) po infekcji COVID-19 mieli niższą całkowitą liczbę plemników

IL-6 – interleukina 6; IL-8 – interleukina 8; MPC-1 – chemotaktyczne białko monocytów 1; TNF-α – czynnik martwicy nowotworów alfa

**Table 1. Conventional and nonconventional semen parameters in COVID-19 patients**

Reference	Study population	Study design	Finding/conclusion
<b>Retrospective studies comparing semen parameters between COVID-19 patients and control subjects</b>			
<i>Li et al., 2020b</i>	N=23; men in active stage of COVID-19 N=22; healthy control subjects	COVID-19 patients vs control group	39.1% of COVID-19 patients had oligozoospermia; 60.9% of COVID-19 patients had leukocytospermia; significant increase in IL-6, TNF-α, MPC-1 concentration in seminal plasma in COVID-19 patients
<i>Holtmann et al., 2020</i>	N=2; men in active stage of COVID-19 N=18; men recovered from COVID-19 N=14; healthy control subjects	mild symptoms vs moderate symptoms vs control group	significant decrease in sperm concentration and motility in COVID-19 patients with moderate symptoms; patients with mild COVID-19 infection did not show an impairment of sperm quality
<i>Gacci et al., 2021</i>	N=43; men with laboratory evidence (negative test for SARS-CoV-2 RNA) of recovery from COVID-19	nonhospitalized vs hospitalized (without intensive care unit) vs intensive care unit	25.5% of COVID-19 patients had oligo-crypto-azoospermia, strictly related to COVID-19 severity; 76.7% of men showed pathological levels of IL-8 in semen
<i>Guo et al., 2021</i>	N=41; men recovered from COVID-19 (49–72 days after hospital discharge) N=50; healthy control subjects	COVID-19 patients vs control group	significant decrease in sperm concentration, total sperm count, progressive motility and total motility in COVID-19 patients
<i>Piroozmanesh et al., 2021</i>	N=60, men recovered from COVID-19 N=40, healthy control subjects	COVID-19 patients vs control group	significant decrease in sperm concentration, motility, viability as well as total antioxidant capacity of semen in COVID-19 patients; significant increase in sperm DNA fragmentation in COVID-19 patients
<i>Ruan et al., 2021</i>	N=55; men recovered from COVID-19 (64–93 days after COVID-19) N=145; healthy control subjects	COVID-19 patients vs control group; mild symptoms vs moderate symptoms vs severe symptoms	significant decrease in sperm concentration and total motility in COVID-19 patients; no statistical differences in sperm parameters among mild, moderate and severe type of COVID-19
<b>Retrospective studies comparing sperm parameters before and after COVID-19 diagnosis</b>			
<i>Ma et al., 2021a</i>	N=3; men in active stage of COVID-19 or recovered from COVID-19	before COVID-19 diagnosis vs after COVID-19 diagnosis	one patient showed a decrease in sperm motility after COVID-19
<i>Gul et al., 2021</i>	N=29; men recovered from COVID-19	before COVID-19 diagnosis vs after COVID-19 diagnosis	no significant negative effect of COVID-19 on sperm quality
<i>Koç and Keseroğlu, 2021</i>	N=21; men recovered from COVID-19 (none of the subjects needed to be hospitalized during COVID-19)	before COVID-19 diagnosis vs after COVID-19 diagnosis	significant decrease in semen volume, sperm progressive motility, total motility and morphology after COVID-19
<i>Pazir et al., 2021</i>	N=24; men recovered from COVID-19	before COVID-19 diagnosis vs after COVID-19 diagnosis	significant decrease in sperm total motility and total motile sperm count after COVID-19; in patients who had not fever, significant decrease in total motility after COVID-19 compared to the pre-infection values
<i>Erbay et al., 2021</i>	N=69; men recovered from COVID-19 (26 with mild symptoms and 43 with moderate symptoms); 94–190 days after COVID-19	before COVID-19 diagnosis vs after COVID-19 diagnosis mild symptoms vs moderate symptoms	significant decrease in sperm progressive, total motility and viability after the mild COVID-19; significant decrease in all the sperm parameters including semen volume after the moderate COVID-19; no additional effect of fever on sperm quality

Reference	Study population	Study design	Finding/conclusion
<i>Stigliani et al., 2023</i>	N=20; non-azoospermic men undergoing fertility treatment (post-COVID-19 samples were obtained after an average of 8.3±4.8 months after infection)	before COVID-19 diagnosis vs after COVID-19 diagnosis	no significant negative effect of COVID-19 on sperm quality; no significant differences in sperm quality between patients without/with fever
<b>Semen parameters in prospective observational studies after COVID-19</b>			
<i>Donders et al., 2021</i>	N=118; men recovered from COVID-19	1 month vs 1–2 months vs >2 month after COVID-19 diagnosis	24.6% of men had normozoospermia, 25.4% of men had oligozoospermia, 44.1% of had asthenozoospermia, 67.0% of men had teratozoospermia after COVID-19; fever and severity of COVID-19 were not associated with reduced sperm quality; mean recovery time for sperm parameter was 3 months but it was the longest for sperm morphology; a trend toward decreasing IgG ASA and increasing IgA ASA with increasing time after COVID-19
<i>Falahieh et al., 2021</i>	N=20, men in active stage of COVID-19	14 days vs 120 days after COVID-19 diagnosis	progressive motility and total motility back to normal after 120 days; morphology improved significantly after 120 days but did not reach the normal value
<i>Guo et al., 2021</i>	N=22, men recovered from COVID-19	1-2 months vs 3 months after COVID-19 diagnosis	significant increase in sperm concentration, total sperm count, sperm morphology and total motile count after 3 month after COVID-19
<i>Ruan et al., 2021</i>	N=55; men recovered from COVID-19	<90 days vs ≥90 days after COVID-19 diagnosis	patients with a longer time (≥90 days) since recovery had lower total sperm count compared to a shorter one

ASA – antisperm antibodies; IL-6 – interleukin 6; IL-8 – interleukin 8; MPC-1 – monocyte chemoattractant protein 1; TNF-α – tumor necrosis factor alpha

do badań w różnym czasie od potwierdzenia infekcji SARS-CoV-2 pozytywnym wynikiem testu molekularnego, co w dużym stopniu determinowało interpretację uzyskanych wyników.

Biorąc pod uwagę fakt, że przyczyną obniżenia jakości nasienia mogą być epizody gorączki, w niektórych badaniach porównywano wartości parametrów seminologicznych u pacjentów z infekcją SARS-CoV-2 przebiegającą z gorączką i bez gorączki. Większość badań, w których zastosowano dodatkowy podział na podgrupy ze względu na towarzyszącą podwyższoną temperaturę ciała nie wykazywało istotnych różnic statystycznych, co sugeruje, że gorączka jest jednym z wielu czynników odpowiedzialnych za obniżenie jakości nasienia po infekcji COVID-19 (*Erbay i wsp., 2021; Pazir i wsp., 2021; Stigliani i wsp., 2023*) (Rycina 3). Należy w tym miejscu podkreślić, że powyższe analizy zastały przeprowadzone na bardzo małych grupach badanych.

Obecny stan wiedzy nie dostarcza jednoznacznej odpowiedzi na kluczowe pytania dotyczące kwestii, jak długo po przechorowaniu infekcji SARS-CoV-2 parametry nasienia utrzymują się na obniżonym poziomie, a także który z parametrów seminologicznych wymaga dłuższego czasu, by wrócić do wartości wyjściowych. *Guo i wsp. (2021)* analizowali parametry seminologiczne w dwóch punktach czasowych, po dwóch i trzech miesiącach od wyleczenia z infekcji, uzyskując istotną poprawę koncentracji i brak istotnej poprawy dla parametru ruchliwości plemników. W innym badaniu, analiza porównawcza standardowych parametrów plemników analizowanych po 14 i 120 dniach od potwierdzenia zakażenia wirusem SARS-CoV-2 wykazała, że ruchliwość była parametrem, który u wszystkich pacjentów ulegał znaczącej poprawie w monitorowanym przedziale czasowym, natomiast nie u wszystkich badanych mężczyzn parametr morfologii plemników osiągał wartość uznawaną

za prawidłową (*Falahieh i wsp., 2021*). Interesujące wyniki opublikowali *Donders i wsp. (2022)*, którzy u 118 mężczyzn monitorowali parametry plemników w trzech punktach czasowych: poniżej jednego miesiąca, od jednego do dwóch miesięcy i powyżej dwóch miesięcy (maksymalnie do sześciu miesięcy) od wyleczenia infekcji. W badaniu tym, koncentracja, ruch postępowy i liczba plemników ruchliwych należały do parametrów, które najszybciej ulegały normalizacji, w przeciwieństwie do parametru morfologii, który tylko w pojedynczych przypadkach ulegał poprawie w badanym przedziale czasowym. Nadal jednak po ponad dwóch miesiącach od wyleczenia infekcji, około 6% mężczyzn nie spełniało kryteriów dla wartości prawidłowych koncentracji plemników, 27% dla odsetka plemników z ruchem postępowym i 3% dla odsetka komórek ruchliwych (*Donders i wsp., 2022*). Podsumowując, analiza opublikowanych danych klinicznych dotyczących monitorowania zmian parametrów nasienia po infekcji SARS-CoV-2 wskazuje, że zaburzenia liczby i jakości ejakulowanych plemników związane z zakażeniem są zazwyczaj przejściowe i średnio w ciągu 3–4 miesięcy od wyleczenia standardowe parametry nasienia wracają do tak zwanych wartości referencyjnych. Jednocześnie badania sugerują, że stan wyjściowy jakości nasienia przed infekcją oraz stopień nasilenia objawów choroby mogą być kwestią kluczową dla skrócenia bądź wydłużenia czasu potrzebnego na normalizację parametrów seminologicznych.

## Wpływ infekcji SARS-CoV-2 na parametry niekonwencjonalne nasienia

Nieprawidłowości parametrów rozszerzonej diagnostyki seminologicznej, obserwowane u pacjentów, którzy chorowali na COVID-19 wskazują na udział

stresu oksydacyjnego i procesów śmierci komórkowej jako potencjalnych mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój subpłodności/niepłodności u mężczyzn, związanej z infekcją SARS-CoV-2 (Rycina 3). Potwierdzają to badania retrospektywne, w których obserwowano jednoczesny wzrost fragmentacji DNA plemników i zaburzenia równowagi pro- i antyoksydacyjnej w nasieniu tj. obniżenie całkowitego potencjału antyoksydacyjnego, wzrost stężenia markera peroksydacji lipidów czy wzrost poziomu reaktywnych form tlenu w nasieniu mężczyzn po infekcji, w porównaniu do mężczyzn, którzy nie chorowali na COVID-19 (Falahieh i wsp., 2021; Piroozmanesh i wsp., 2021; Shcherbitskaia i wsp., 2022). Co więcej, te same badania wskazywały na stopniową normalizację zarówno poziomu uszkodzeń plemnikowego DNA jak i lokalnego stresu oksydacyjnego u pacjentów po infekcji COVID-19 (Falahieh i wsp., 2021; Shcherbitskaia i wsp., 2022). Warto w tym miejscu zaznaczyć, że wobec dużej liczby czynników, zarówno endo- jak i egzogennych, prowadzących do stresu oksydacyjnego w nasieniu i zaburzeń integralności chromatyny plemników, parametry te nie są specyficznym markerem infekcji SARS-CoV-2 i należą do niezależnych biomarkerów diagnostyki seminologicznej niepłodności męskiej.

Postuluje się, że zaangażowanie wirusa SARS-CoV-2 w indukcję zarówno ogólnoustrojowej jak i lokalnej odpowiedzi immunologicznej i/lub autoimmunologicznej może być ważną przyczyną obniżenia jakości nasienia. Silnie skorelowano poziom przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w klasie IgG skierowanych przeciwko białku S wirusa w surowicy krwi z redukcją parametrów seminologicznych (Donders i wsp., 2022). Z kolei badania pośmiertne przeprowadzone na gonadach od pacjentów z infekcją SARS-CoV-2 ujawniały zwiększoną infiltrację limfocytów T i makrofagów oraz dystrybucję przeciwciał klasy IgG w tkance interstycjalnej gonad od mężczyzn z infekcją SARS-CoV-2, prawdopodobnie jako efekt rozszczelnienia bariery krew-jądro (Li i wsp., 2020b). Autorzy obserwowali również podwyższone stężenia niektórych chemokin i cytokin prozapalnych tj. interleukiny-6 (IL-6, ang. *interleukin-6*), czynnika wzrostu nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ , ang. *tumor necrosis factor alpha*) czy chemotaktycznego białka monocytów 1 (MCP-1, ang. *monocyte chemoattractant protein 1*) w nasieniu pacjentów z COVID-19 (Li i wsp., 2020b). W innym badaniu, u 76% ozdrowieńców obserwowano podwyższone poziomy IL-8 w nasieniu, zwłaszcza u mężczyzn z ciężkim przebiegiem choroby. Dodatkowo, patologiczne poziomy tej chemokiny korelowano z intensywnością stosowanej tlenoterapii i wyższą częstością występowania azo- i kryptozoospermii w ejakulacie (Gacci i wsp., 2021). Wskazuje się także na zwiększoną tendencję do immunizacji nasienia u pacjentów po przebyciu infekcji SARS-CoV-2, o czym świadczą częściej obserwowane podwyższone poziomy (>10%) przeciwciał przeciwplemnikowych (ASA, ang. *antisperm antibodies*), zwłaszcza w klasie IgA w mieszanym teście antyglobulinowym (MAR, ang. *mixed antiglobulin reaction*) (Donders

i wsp., 2022). Obserwacje te z pewnością wymagają monitorowania, gdyż w dłuższej perspektywie mogą stwarzać ryzyko przewlekłego uszkodzenia jąder, a nawet rozwoju autoimmunologicznego zapalenia gonad.

## Kontrowersje dotyczące układu receptorowego dla SARS-CoV-2 w kontekście szczepionek skierowanych przeciw jego antygenom

Jakkolwiek nie gasną kontrowersje dotyczące ekspresji podstawowych receptorów dla wirusa SARS-CoV-2 (ACE2, podrodzina TMPRSS), również w układzie płciowym męskim, podstawowe dane donoszą o raczej niskim niebezpieczeństwie infekcji nasienia (ok. 6,9%) w stosunku do bardziej awidnych struktur komórkowych jakim jest gonada męska (8,3%) (Chen i wsp., 2021b). Ostatnio podnosi się zwłaszcza rolę katepsyn L i B w inwazyjności wirusa SARS-CoV-2 wobec męskiego układu płciowego, jakkolwiek to nie te grupy receptorów będą stanowić o długofalowych skutkach infekcji wirusem SARS-CoV-2. Utrzymywanie się stanu zapalnego w sytuacji przewlekłej to główne niebezpieczeństwo dla świata po COVID-19. Odpowiedzialne za nie będą głównie białka receptorowe, aminopeptydaza alanylowa typu N (ANPEP, ang. *alanyl aminopeptidase N*) czy peptydaza dipeptydylowa 4 (DPP-4, ang. *dipeptidyl peptidase-4*). Wysoka ekspresja ANPEP (wspomagana stanem zapalnym), poprzez mechanizm epigenetyczny powodujący zmianę ekspresji genów w gruczole krokowym oraz jego najbliższym otoczeniu, będzie skutkowała utrwalaniem zagrożenia nowotworowego wobec tego narządu. W szerszej perspektywie, zaobserwowano również podwyższoną ekspresję ANPEP w mikrośrodowisku sprzyjającym chorobie Parkinsona, co sugeruje, że choroby neurodegeneracyjne również mogą być konsekwencją przebytej infekcji COVID-19. Wymienione choroby cywilizacyjne, ze względu na swoje rozpowszechnienie, już w tej chwili budzą przerażenie środowiska medycznego – to prawdopodobny scenariusz odległych konsekwencji pandemii, które dodatkowo mogą być pobudzane przez zbyt liczne (choć powszechnie proponowane) dozowanie tzw. dawek przypominających szczepień przeciw COVID-19. Warto w tym miejscu przypomnieć, że szczepionka zawierająca peptyd (lub mRNA dla tego peptydu) pozyskiwana jest z białka S wirusa, odpowiedzialnego za inicjowanie kontaktu pomiędzy ligandem wirusowym a receptorem i w łagodnej formie może prowadzić do miernie nasilonych odczynów zapalnych podobnych do COVID-19. Jednak zbyt częste inicjowanie tych stanów zapalnych może przekształcić się w podłoże sprzyjające w prostej linii do zainicjowania lub współinicjowania wspomnianych chorób cywilizacyjnych. Podawanie szczepionki w trakcie współistniejącej infekcji SARS-CoV-2 nie jest obojętne dla układu odpornościowego, a zwłaszcza dla rozwinięcia możliwych reakcji krzyżowych (przy wystąpieniu homologii

„lustrzanego odbicia” białka receptorowego z niektórymi narządami). I tak na przykład możliwość krzyżowych reakcji pomiędzy terminalnymi (N i C) powtórzeniami heptadowymi (HR, ang. *heptad repeats*) białka S wirusa SARS-CoV-2 a syncytynami czyli białkami biorącymi udział w procesie placentacji była podnoszona przez lobby antyszczepionkowe (Bosch i wsp., 2004). Niemniej okazało się, że homologia tych białek była zbyt mała, aby takie potencjalne reakcje mogły się wytworzyć. Zapobiegając panice, należało przywołać pewne kanony rozrządzające układem odpornościowym, dla którego już dawno udowodniono, że jeżeli dwa porównywane białka dzieli mniej niż 35% homologii (np. HR białka S wirusa i syncytyna) na przestrzeni ponad 80 reszt aminokwasowych, to nie ma możliwości, aby uzyskane z tych białek okta- czy też nonapeptydy (wchodzące do rowka antygenowego układu zgodności tkankowej) mogły spowodować reakcję krzyżową.

Z kolei w odniesieniu do wczesnych form zarodka wytwarzającego cyto- czy syncytiotrofoblast, w I fazie rozwoju ciąży, zaakcentowano także rolę basiginy (CD147), która jest odpowiedzialna za indukcję metaloproteinaz w macierzy zewnątrzkomórkowej, a jednocześnie pełni rolę fakultatywnego receptora dla wirusa SARS-CoV-2 (Rycina 1). Biorąc pod uwagę fakt, że basigina ulega ekspresji na ludzkiej blastocystie czy też trofektodermie, równoległe podanie szczepionki, będącej w zasadzie białkiem konformacji kolca S, mogłoby nasilić ekspresję tego receptora i zagrozić przeżyciu wczesnego zarodka. W tabeli 2 przedstawiono rozmaite możliwości współwystępowania receptorów dla SARS-CoV-2 w warunkach wczesnej fazy rozwojowej ciąży na komórkach cyto- oraz syncytiotrofoblastu.

Tabela 2. Różne kombinacje dystrybucji receptorów dla wirusa SARS-CoV-2 na tkankach trofoblastu

Receptory dla wirusa SARS-CoV-2 – współwystępowanie

ACE2, TMPRSS2
ACE2, furyna
basigina (CD147), TMPRSS2
basigina (CD147), FURYNA
DPP-4, TMPRSS2
DPP-4, furyna

ACE2 – enzym konwertujący angiotensynę 2; TMPRSS2 – przezbłonowa proteaza serynowa 2; DPP-4 – peptydaza dipeptydylowa 4

Table 2. Different distribution of SARS-CoV-2 receptors on trophoblast tissues

SARS-CoV-2 receptor distribution

ACE2, TMPRSS2
ACE2, furin
basigin (CD147), TMPRSS2
basigin (CD147), furin
DPP-4, TMPRSS2
DPP-4, furin

ACE2 – angiotensin converting enzyme; TMPRSS2 – transmembrane serine protease 2, DPP-4 – dipeptidyl peptidase -4

W tej sytuacji, zdumienie może budzić opublikowane oświadczenie producenta szczepionki Pfizer, który jako jedyny i w każdych warunkach rekomendował stosowanie szczepionki, także dla kobiet w ciąży (nie różniąc nawet trymestru) (Ory i wsp., 2021). Refleksja dotycząca podawania szczepionek, nawet o najnowszej technologii, przyszła jednak wkrótce potem, prawdopodobnie w wyniku zaobserwowanych licznych poronień przy podawanych szczepionkach u kobiet w ciąży (Chen i wsp., 2021b). Światowa Organizacja Zdrowia oraz Komitet Szczepionek i Immunizacji Wielkiej Brytanii wyraziły wielką rezerwę wobec tendencji szczepienia kobiet w pierwszym trymestrze ciąży. Dalszą refleksją powinien budzić fakt, że jakkolwiek receptory podrodziny TMPRSS dla wirusa SARS-CoV-2 mają niską ekspresję w miometrium macicy, jajnikach, jajowodach czy gruczołach piersiowym, to zarówno uprzednio wymieniony receptor enzymatyczny jak i obydwie katepsyny B i L, wyrażają zwiększoną ekspresję we wczesnej do około połowy fazy wydzielniczej cyklu menstruacyjnego u kobiet, dlatego powinno się unikać szczepienia w tym właśnie okresie.

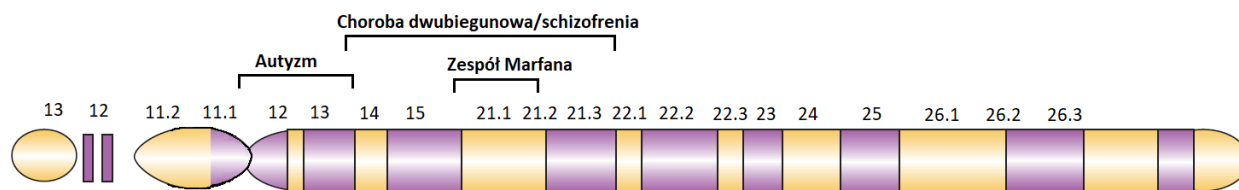
Z punktu widzenia systemowego, bardzo poważnie powinna być traktowana zmienna i najmniej przewidywalna ekspresja receptora DPP-4 łożyska naczyniowego, która występuje na komórkach nabłonkowych i śródbłonna naczyniowego, powodując nie tylko gwałtowne reakcje w postaci burzy cytokinowej, ale również falę zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ze względu na swoje krytyczne rozmieszczenie), objawiających się zawałem serca i/lub udarem w ośrodkowym układzie nerwowym, w następstwie choroby COVID-19. Jak wynika z literatury przedmiotu i szerokich obserwacji wyniesionych z dotąd podawanych szczepionek, u niektórych osób epizody zakrzepowo-zatorowe wystąpiły także po przyjęciu szczepionek, zaś prawie u wszystkich (obserwacje własne) doszło do podwyższonego poziomu krążących cytokin – przesiekających do przedziału rozrodczego obu płci, w zależności od predyspozycji indywidualnych czy chorób współistniejących, a w dłuższej perspektywie – utrzymujących się stanów zapalnych, predysponujących do rozwoju późniejszych chorób somatycznych, nie wykluczając stanów nowotworowych (Konstantinides, 2021; Schultheiss i wsp., 2021; Elkin i wsp., 2023). Niebezpieczeństwo to wzrasta wraz z liczbą dawek przypominających, których podawanie bezwzględnie powinno być nadzorowane w tzw. grupach zagrożonych lub wypełniających czynniki ryzyka (np. wiek).

### Rola cytokin w obrazie choroby COVID-19 oraz w następstwie szczepionek skierowanych przeciw antygenom SARS-2-CoV-2

Najbardziej spektakularny, statystycznie znamieny i szeroko potwierdzony wzrost cytokin dotyczył chemokiny IL-8, zarówno systemowo (krążącej we krwi)

jak i przesiękającej do męskiego układu płciowego (badana w nasieniu). Poziom IL-8 w plazmie nasiennej różnił pacjentów przechodzących chorobę COVID-19, również tych zaopatrywanych w sposób kwalifikowany przez personel lekarski, wobec pacjentów hospitalizowanych na oddziałach intensywnej opieki medycznej (*Gacci i wsp., 2021*). Ta wysoka aktywność IL-8 jako czynnika chemotaktycznego *per se* nie stanowiła istotnego zagrożenia, poza dramatycznym sygnałem wobec eskalacji reakcji prozapalnej i uruchomienia aktywności leukocytów, które następnie wzbudzały zagrażające życiu poziomy cytokin IL-17, TNF- $\alpha$  oraz IL-6, a w mniejszym stopniu IFN- $\gamma$ , którego poziom w aspekcie pierwotnie reagującego ramienia immunologicznego odpowiedzi wrodzonej był w istocie czynnikiem dobroczynnym dla uruchomienia szybkiego oporu przeciw czynnikowi infekcyjnemu. Wysoki poziom cytokin wraz z uruchomieniem nieprzyjemnej kaskady czynników pro-koagulacyjnych oraz apoptozy (przyspieszonej śmierci komórkowej) były w istocie najpoważniejszymi czynnikami zagrażającemu życiu, w tym niewydolności oddechowej i przyspieszonego włóknienia płuc. W aspekcie układu płciowego męskiego należy wskazać na rolę cytokin w rozkojarzeniu i zwiększeniu przepuszczalności bariery krew-jądro, a w jej następstwie wtargnięciu czynników układu odpornościowego na teren narządu uprzywilejowanego immunologicznie, jakim jest gonada męska. Dalszą konsekwencją wymienionej kaskady było obniżenie spermatogenezy i steroidogenezy (*Gacci i wsp., 2021*). Jakkolwiek ponad wszelką wątpliwość udowodniono, że przyjęte do bezpiecznego obiegu szczepionki nie powodowały (i nadal nie powodują) obniżenia jakości nasienia w odniesieniu do ich podstawowych parametrów tj. koncentracji, ruchliwości i morfologii, to jednak indukują one poziom systemowych, krążących (i prawdopodobnie przesiękających do układu rozrodczego obu płci) cytokin, znanych z literatury jako niesprzyjające zdrowiu reprodukcyjnemu (zwłaszcza w aspekcie roli TNF- $\alpha$ ) (*du Fosse i wsp., 2019*). Nasze pionierskie badania własne już wcześniej wskazywały na rolę czynnika męskiego

w nawracających poronieniach (*Havrylyuk i wsp., 2015*) dokumentując m. in. wysokie stężenia szeregu cytokin tj. transformujący czynnik wzrostu beta 1 (TGF- $\beta$ 1, ang. *transforming growth factor beta 1*), IL-18 czy IL-1 $\beta$ , zarówno w idiopatycznej niepłodności jak i u partnerów kobiet roniących (TGF- $\beta$ 1). Te obserwacje zdobyły rozgłos i stały się podstawą dla wielu dalszych badań opisujących podwyższony poziom cytokin u męskich partnerów kobiet z nawracającymi poronieniami (*du Fosse i wsp., 2021*). Panel badanych prozapalnych cytokin obejmował IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-18 czy TNF- $\alpha$ . Zwłaszcza ta ostatnia cytokina prozapalna jawi się jako szczególnie interesująca, albowiem uniemożliwia ona wczesny rozwój zarodkowy według obowiązującej hipotezy „immunodewiacji” Wegmanna i silnie oddziałująca pro-apoptotycznie. W tym aspekcie, wysokie poziomy TNF- $\alpha$  obserwowane po kursie zakończonych trzech szczepionek muszą się kojarzyć z analogicznym niebezpieczeństwem dla indukowania wczesnych poronień, zarówno występując po stronie żeńskiej jak i męskiej. Cytokina prozapalna TNF- $\alpha$  dodatkowo obniża poziom antyoksydantów w nasieniu, umożliwiając w ten sposób niebezpieczne przesunięcie potencjału redoks nasienia w kierunku umożliwienia reakcji zapalnej i z tym związanej sekrecji wolnych rodników tlenowych (*Sanocka i wsp., 2003*). Według nieopublikowanych obserwacji własnych, poziom TNF- $\alpha$  u mężczyzn szczepionych przeciw SARS-2-CoV-2 (zarówno szczepionkami mRNA jak i antygenowymi) może dochodzić do stężenia kilkunastu tysięcy pg/mL, przy poziomie fizjologicznym nie przekraczającym 1370 pg/mL. Nie wchodząc zbyt głęboko w hipotezę Johna Aitkena, która sugeruje pojawienie się uprzywilejowanego toru mutacji wykluczającej odnowę spermatogonialną (na co nie ma jednoznacznych dowodów), albowiem plemniki poddane oksydacyjnemu działaniu mogą ujawniać zmiany (mutacje) *de novo* w jądrowym DNA, co w konsekwencji może prowadzić do zwiększonej częstości pojawienia się w populacji ludzkiej chorób genetycznych dziedziczonych w sposób dominujący (np. zespół Marfana). Ponadto, oksydacyjne



Ryc. 4. Wrażliwość ludzkiego plemnika DNA na atak oksydacyjny; zmodyfikowany według *Aitken i wsp. (2020)* (szczegóły w tekście)

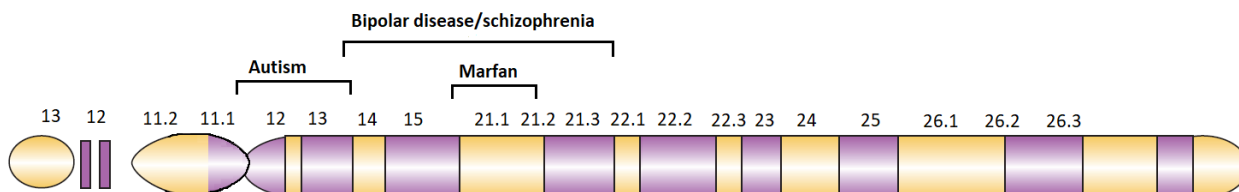


Fig. 4. Vulnerability of human sperm DNA on oxidative attack; modified according to *Aitken et al. (2020)* (details in the text)

działanie może dotyczyć tzw. miejsc „gorących” (ang. *hot spots*) w chromosomach, które są szczególnie podatne na czynniki mutagenne, co powoduje zwiększony odsetek dzieci autystycznych z chorobą dwubiegunową czy schizofrenią (Aitken i wsp., 2020) (Rycina 4). Przystępując obecnie do prokreacji, należy przyjąć, że jest to okres szczególnych wymagań dla obu stron, a ewentualne skutki szczepień i/lub szczepień powiązanych z przebiegiem COVID-19 mogą wymagać terapii przygotowawczej. Obniżenie cytokin prozapalnych uzyskuje się zwykle terapią immunosupresyjną (wyzwanie dla jej stosowania w warunkach epidemicznych) lub też w przypadku nadmiernego ryzyka – przy pomocy leczenia biologicznego (dosyć kosztownego) z użyciem swoistych przeciwciał skierowanych przeciwko TNF- $\alpha$  i/lub IL-6. Monitorowanie poziomu cytokin jest absolutnie w tych przypadkach wskazane ze względu na czynniki ryzyka (obniżenie odporności) czy koszty (w perspektywie) terapii swoistej. Zatem brak bezpośredniego wpływu szczepionek na jakość gamet męskich w ejakulacji nie może być przewodnim argumentem dla ich neutralności wobec szeroko pojętego zdrowia reprodukcyjnego, które ma znacznie szerszy wymiar, niż to, czym zwykle kierujemy się pomagając nieplodnym parom w osiągnięciu ich marzeń o posiadaniu potomstwa. Społeczną i rodzicielską troską winno być albowiem także lub przede wszystkim, powoływanie do życia pokoleń zdrowych zarówno somatycznie jak i psychicznie.

## Finansowanie

Badania finansowane przez Narodowe Centrum Nauki (nr grantu: 2015/19/B/NZ5/02241).

## Piśmiennictwo

Aguiar J.A., Tremblay B.J., Mansfield M.J., Woody O., Lobb B., Banerjee A. i wsp.: Gene expression and *in situ* protein profiling of candidate SARS-CoV-2 receptors in human airway epithelial cells and lung tissue. *Eur Respir J.* 2020, 56(3), 2001123. doi: 10.1183/13993003.01123-2020. PMID: 32675206.

Aitken R.J., De Iulius G.N., Nixon B.: The sins of our forefathers: paternal impacts on *de novo* mutation rate and development. *Annu Rev Genet.* 2020, 54, 1–24. doi: 10.1146/annurev-genet-112618-043617. PMID: 32663048.

Aitken R.J.: COVID-19 and human spermatozoa-Potential risks for infertility and sexual transmission? *Andrology.* 2021, 9(1), 48–52. doi: 10.1111/andr.12859. PMID: 32649023.

Bosch B.J., Martina B.E., Van Der Zee R., Lepault J., Haijema B.J., Versluis C. i wsp.: Severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection inhibition using spike protein heptad repeat-derived peptides. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004, 101(22), 8455–8460. doi: 10.1073/pnas.0400576101. PMID: 15150417.

Breidenbach J.D., Dube P., Ghosh S., Abdullah B.N., Modyanov N.N., Malhotra D. i wsp.: Impact of comorbidities on SARS-CoV-2 viral entry-related genes. *J Pers Med.* 2020, 10(4), 146. doi: 10.3390/jpm10040146. PMID: 32992731.

Bridwell R.E., Merrill D.R., Griffith S.A., Wray J., Oliver J.J.: A coronavirus disease 2019 (COVID-19) patient with bilateral orchitis. *Am J Emerg Med.* 2021, 42, 260.e3-260.e5. DOI 10.1016/j.ajem.2020.08.068. PMID: 32888763.

Burke C.A., Skytte A.B., Kasiri S., Howell D., Patel Z.P., Trolice M.P. i wsp.: A cohort study of men infected with COVID-19 for presence of SARS-CoV-2 virus in their semen. *J Assist Reprod Genet.* 2021, 38(4), 785–789. doi: 10.1007/s10815-021-02119-y. PMID: 33660204.

Chabrolles H., Pons-Rejraji H., Chaput L., Brebion A., Fiot M., Pereira B. i wsp.: Validation of a SARS-CoV-2 RT-PCR assay: a requirement to evaluate viral contamination in human semen. *Reprod Biomed Online.* 2022, 45(6), 1247–1254. doi: 10.1016/j.rbmo.2022.09.004. PMID: 36270932.

Chen L., Huang X., Yi Z., Deng Q., Jiang N., Feng C. i wsp.: Ultrasound imaging findings of acute testicular infection in patients with coronavirus disease 2019: A single-center-based study in Wuhan, China. *J Ultrasound Med.* 2021a, 40(9), 1787–1794. doi: 10.1002/jum.15558. PMID: 33174632.

Chen F., Zhu S., Dai Z., Hao L., Luan C., Guo Q. i wsp.: Effects of COVID-19 and mRNA vaccines on human fertility. *Hum Reprod.* 2021b, 37(1), 5–13. doi: 10.1093/humrep/deab238. PMID: 34734259.

Chen Y.W., Lee M.S., Lucht A., Chou F.P., Huang W., Havighurst T.C. i wsp.: TMPRSS2, a serine protease expressed in the prostate on the apical surface of luminal epithelial cells and released into semen in prostatesomes, is misregulated in prostate cancer cells. *Am J Pathol.* 2010, 176(6), 2986–96. doi: 10.2353/ajpath.2010.090665. PMID: 20382709.

Cinislioglu A.E., Cinislioglu N., Demirdogen S.O., Sam E., Akkas F., Altay M.S. i wsp.: The relationship of serum testosterone levels with the clinical course and prognosis of COVID-19 disease in male patients: A prospective study. *Andrology.* 2022, 10(1), 24–33. doi: 10.1111/andr.13081. PMID: 34288536.

Donders G.G.G., Bosmans E., Reumers J., Donders F., Jonckheere J., Salembier G. i wsp.: Sperm quality and absence of SARS-CoV-2 RNA in semen after COVID-19 infection: a prospective, observational study and validation of the SpermCOVID test. *Fertil Steril.* 2022, 117(2), 287–296. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.10.022. PMID: 34937665.

du Fossé N., van der Hoorn M.L., Eikmans M., Heidt S., le Cessie S., Mulders A. i wsp.: Evaluating the role of paternal factors in aetiology and prognosis of recurrent pregnancy loss: study protocol for a hospital-based multicentre case-control study and cohort study (REMI III project). *BMJ Open.* 2019, 9(11), e033095. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033095. PMID: 31727666

du Fossé N.A., Lashley E.E.L.O., van Beelen E., Meuleman T., le Cessie S., van Lith J.M.M. i wsp.: Identification of distinct seminal plasma cytokine profiles associated with male age and lifestyle characteristics in unexplained recurrent pregnancy loss. *J Reprod Immunol.* 2021, 147, 103349. doi: 10.1016/j.jri.2021.103349. PMID: 34246867.

Dutta S., Sengupta P.: SARS-CoV-2 and male infertility: possible multifaceted pathology. *Reprod Sci.* 2021, 28(1), 23–26. doi: 10.1007/s43032-020-00261-z. PMID: 32651900.

Elkin P.L., Brown S.H., Resendez S., McCray W., Resnick M., Hall K. i wsp.: COVID-19 vaccination and venous thromboembolism risk in older veterans. *J Clin Transl Sci.* 2023, 7(1), e55. doi: 10.1017/cts.2022.527. PMID: 37008615.

Erbay G., Sanli A., Turel H., Yavuz U., Erdogan A., Karabakan M. i wsp.: Short-term effects of COVID-19 on semen parameters: A multicenter study of 69 cases. *Andrology.* 2021, 9(4), 1060–1065. doi: 10.1111/andr.13019. PMID: 33851521.

Falahieh F.M., Zarabadipour M., Mirani M., Abdiyan M., Dinparvar M., Alizadeh H. i wsp.: Effects of moderate COVID-19 infection on semen oxidative status and parameters 14 and 120 days after diagnosis. *Reprod Fertil Dev.* 2021, 33(12), 683–690. doi: 10.1071/RD211153. PMID: 34324827.

Flaifel A., Guzzetta M., Occidental M., Najari B.B., Melamed J., Thomas K.M. i wsp.: Testicular changes associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Arch Pathol Lab Med.* 2021, 145(1), 8–9. doi: 10.5858/arpa.2020-0487-LE. PMID: 33367666.

Gacci M., Coppi M., Baldi E., Sebastianelli A., Zaccaro C., Morselli S. i wsp.: Semen impairment and occurrence of SARS-CoV-2 virus in semen after recovery from COVID-19. *Hum Reprod.* 2021, 36(6), 1520–1529. doi: 10.1093/humrep/deab026. PMID: 33522572.

Gralinski L.E., Menachery V.D.: Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses.* 2020, 12 (2), 135. doi: 10.3390/v12020135. PMID: 31991541.

Gul A., Zengin S., Dundar G., Ozturk M.: Do SARS-CoV-2 Infection (COVID-19) and the Medications Administered for Its Treatment Impair Testicular Functions? *Urol Int.* 2021, 105(11-12), 944–948. doi: 10.1159/000517925. PMID: 34433173.



- Guo T.H., Sang M.Y., Bai S., Ma H., Wan Y.Y., Jiang X.H. *i wsp.*: Semen parameters in men recovered from COVID-19. *Asian J Androl.* 2021, 23(5), 479–483. doi: 10.4103/aja.aja\_31\_21. PMID: 33975987.
- Havrylyuk A., Chopyak V., Boyko Y., Kril I., Kurpysz M.: Cytokines in the blood and semen of infertile patients. *Cent Eur J Immunol.* 2015, 40(3), 337–344. doi: 10.5114/ceji.2015.54596. PMID: 26648778.
- Helmy Y.A., Fawzy M., Elawad A., Sobieh A., Kenney S.P., Shehata A.A.: The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *J Clin Med.* 2020, 9(4), 1225. doi: 10.3390/jcm9041225. PMID: 32344679.
- Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S. *i wsp.*: SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020, 181(2), 271–280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052. PMID: 32142651.
- Holtmann N., Edimiris P., Andree M., Doehmen C., Baston-Buest D., Adams O. *i wsp.*: Assessment of SARS-CoV-2 in human semen—a cohort study. *Fertil Steril.* 2020, 114(2), 233–238. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.05.028. PMID: 32650948.
- Kayaaslan B., Korukluoglu G., Hasanoglu I., Kalem A.K., Eser F., Akinci E. *i wsp.*: Investigation of SARS-CoV-2 in semen of patients in the acute stage of COVID-19 infection. *Urol Int.* 2020, 104(9–10), 678–683. doi: 10.1159/000510531. PMID: 32781456.
- Kim J., Thomsen T., Sell N., Goldsmith A.J.: Abdominal and testicular pain: An atypical presentation of COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020, 38(7), 1542.e1–1542.e3. doi: 10.1016/j.ajem.2020.03.052. PMID: 32273141.
- Kishimoto M., Uemura K., Sanaki T., Sato A., Hall W.W., Kariwa H. *i wsp.*: TMPRSS11D and TMPRSS13 activate the SARS-CoV-2 spike protein. *Viruses.* 2021, 13(3), 384. doi: 10.3390/v13030384. PMID: 33671076.
- Koç E., Keseroğlu B.B.: Does COVID-19 worsen the semen parameters? Early results of a tertiary healthcare center. *Urol Int.* 2021, 105(9–10), 743–748. doi: 10.1159/000517276. PMID: 34265771.
- Konstantinides S.V.: Thrombotic complications of vaccination against SARS-CoV-2: what pharmacovigilance reports tell us - and what they don't. *Eur Respir J.* 2021, 58(1), 2101111. doi: 10.1183/13993003.01111-2021. PMID: 33888525.
- Kuczyńska K., Zawilska J.B., Badura J., Strehl B.: Wirus SARS-CoV-2: pochodzenie, budowa i cykl replikacyjny. *Farm Pol.* 2021, 77(3), 143–149. DOI 10.32383/farmpol/135222.
- La Marca A., Busani S., Donno V., Guaraldi G., Ligabue G., Girardis M.: Testicular pain as an unusual presentation of COVID-19: a brief review of SARS-CoV-2 and the testis. *Reprod Biomed Online.* 2020, 41(5), 903–906. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.07.017. PMID: 32826162.
- Li D., Jin M., Bao P., Zhao W., Zhang S.: Clinical characteristics and results of semen tests among men with Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open.* 2020a, 3(5), e208292. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8292. PMID: 32379329.
- Li H., Xiao X., Zhang J., Zafar M.I., Wu C., Long Y. *i wsp.*: Impaired spermatogenesis in COVID-19 patients. *EClinicalMedicine.* 2020b, 28, 100604. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100604. PMID: 33134901.
- Liu X., Chen Y., Tang W., Zhang L., Chen W., Yan Z. *i wsp.*: 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), 1006–1015. doi: 10.1007/s11427-020-1705-0. PMID: 32361911.
- Ma L., Xie W., Li D., Shi L., Ye G., Mao Y. *i wsp.*: Evaluation of sex-related hormones and semen characteristics in reproductive-aged male COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2021a, 93(1), 456–462. doi: 10.1002/jmv.26259. PMID: 32621617.
- Ma X., Guan C., Chen R., Wang Y., Feng S., Wang R. *i wsp.*: Pathological and molecular examinations of postmortem testis biopsies reveal SARS-CoV-2 infection in the testis and spermatogenesis damage in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2021b, 18(2), 487–489. doi: 10.1038/s41423-020-00604-5. PMID: 33318629.
- Madden P.J., Thomas Y., Blair R.V., Samer S., Doyle M., Midkiff C.C. *i wsp.*: An immunoPET probe to SARS-CoV-2 reveals early infection of the male genital tract in rhesus macaques. *bioRxiv.* 2022, 23, 2022.02.25.481974. doi: 10.1101/2022.02.25.481974. PMID: 35262081.
- Massarotti C., Garolla A., Maccarini E., Scaruffi P., Stigliani S., Anserini P. *i wsp.*: SARS-CoV-2 in the semen: Where does it come from? *Andrology.* 2021, 9(1), 39–41. doi: 10.1111/andr.12839. PMID: 32533891.
- Mohamad N.V., Wong S.K., Wan Hasan W.N., Jolly J.J., Nur-Farhana M.F., Ima-Nirwana S. *i wsp.*: The relationship between circulating testosterone and inflammatory cytokines in men. *Aging Male.* 2019, 22(2), 129–140. doi: 10.1080/13685538.2018.1482487. PMID: 29925283.
- Ory S., Veiga A., Horton M., Gianaroli L.: Joint IFFS/ESHRE statement on COVID-19 vaccination for pregnant women and those considering pregnancy. *Hum Reprod Open.* 2021, 2021, hoab016. doi: 10.1093/hropen/hoab016. PMID: 33889758.
- Pan F., Xiao X., Guo J., Song Y., Li H., Patel D.P. *i wsp.*: No evidence of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019. *Fertil Steril.* 2020, 113(6), 1135–1139. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.024. PMID: 32482249.
- Pascual-Goñi E., Fortea J., Martínez-Domeño A., Rabella N., Tecame M., Gómez-Oliva C. *i wsp.*: COVID-19-associated ophthalmoparesis and hypothalamic involvement. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020, 7(5), e823. doi: 10.1212/NXI.0000000000000823. PMID: 32587102.
- Patel D.P., Punjani N., Guo J., Alukal J.P., Li P.S., Hotaling J.M.: The impact of SARS-CoV-2 and COVID-19 on male reproduction and men's health. *Fertil Steril.* 2021, 115(4), 813–823. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.033. PMID: 33509629.
- Pazir Y., Eroglu T., Kose A., Bulut T.B., Genc C., Kadıhasanoglu M.: Impaired semen parameters in patients with confirmed SARS-CoV-2 infection: A prospective cohort study. *Andrologia.* 2021, 53(9), e14157. doi: 10.1111/and.14157. PMID: 34268784.
- Piroozmanesh H., Cheraghi E., Naserpoor L., Aghashahi M., Jannatifar R.: The effect of COVID-19 infection on sperm quality and male fertility. *Jentashapir J Cell Mol Bio.* 2021, 12(2), e115390. doi: 10.5812/jjcm.115390.
- Poma A.M., Bonuccelli D., Giannini R., Macerola E., Vignali P., Ugolini C. *i wsp.*: COVID-19 autopsy cases: detection of virus in endocrine tissues. *J Endocrinol Invest.* 2022, 45(1), 209–214. doi: 10.1007/s40618-021-01628-y. PMID: 34191258.
- Ramal-Sanchez M., Castellini C., Cimini C., Taraschi A., Valbonetti L., Barbonetti A. *i wsp.*: ACE2 receptor and its isoform short-ACE2 are expressed on human spermatozoa. *Int J Mol Sci.* 2022, 23(7), 3694. doi: 10.3390/ijms23073694. PMID: 35409054.
- Rastrelli G., Di Stasi V., Inglese F., Beccaria M., Garuti M., Di Costanzo D. *i wsp.*: Low testosterone levels predict clinical adverse outcomes in SARS-CoV-2 pneumonia patients. *Andrology.* 2021, 9(1), 88–98. doi: 10.1111/andr.12821. PMID: 32436355.
- Ruan Y., Hu B., Liu Z., Liu K., Jiang H., Li H. *i wsp.*: No detection of SARS-CoV-2 from urine, expressed prostatic secretions, and semen in 74 recovered COVID-19 male patients: A perspective and urogenital evaluation. *Andrology.* 2021, 9(1), 99–106. doi: 10.1111/andr.12939. PMID: 33150723.
- Salar R., Erbay G., Şanlı A., Yavuz U., Kandemir E., Turel H. *i wsp.*: Effect of COVID-19 infection on the erectile function. *Andrology.* 2023, 11(1), 10–16. doi: 10.1111/andr.13315. PMID: 36251682.
- Salonia A., Pontillo M., Capogrosso P., Gregori S., Careni C., Ferrara A.M. *i wsp.*: Testosterone in males with COVID-19: A 7-month cohort study. *Andrology.* 2022, 10(1), 34–41. doi: 10.1111/andr.13097. PMID: 34409772.
- Salonia A., Pontillo M., Capogrosso P., Pozzi E., Ferrara A.M., Cotelessa A. *i wsp.*: Testosterone in males with COVID-19: a 12-month cohort study. *Andrology.* 2023, 11(1), 17–23. doi: 10.1111/andr.13322. PMID: 36251583.
- Sanocka D., Jedrzejczak P., Szumala-Kakol A., Fraczek M., Kurpysz M.: Male genital tract inflammation: the role of selected interleukins in regulation of pro-oxidant and antioxidant enzymatic substances in seminal plasma. *J Androl.* 2003, 24(3), 448–455. doi: 10.1002/j.1939-4640.2003.tb02693.x. PMID: 12721221.
- Schroeder M., Schaumburg B., Mueller Z., Parplys A., Jarczak D., Roedl K. *i wsp.*: High estradiol and low testosterone levels are associated with critical illness in male but not in female COVID-19 patients: a retrospective cohort study. *Emerg Microbes Infect.* 2021, 10(1), 1807–1818. doi: 10.1080/22221751.2021.1969869. PMID: 34402750.
- Schultheiss H.P., Baumeier C., Aleshcheva G., Bock C.T., Escher F.: Viral myocarditis - from pathophysiology to treatment. *J Clin Med.* 2021, 10(22), 5240. doi: 10.3390/jcm10225240. PMID: 34830522.

- Scroppo F.I., Costantini E., Zucchi A., Illiano E., Trama F., Brancorsini S. *i wsp.*: COVID-19 disease in clinical setting: impact on gonadal function, transmission risk, and sperm quality in young males. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2021, 33(1), 97–102. doi: 10.1515/jbcpp-2021-0227. PMID: 34714984.
- Selvaraj K., Ravichandran S., Krishnan S., Radhakrishnan R.K., Manickam N., Kandasamy M.: Testicular atrophy and hypothalamic pathology in COVID-19: Possibility of the incidence of male infertility and HPG axis abnormalities. *Reprod Sci.* 2021, 28(10), 2735–2742. doi: 10.1007/s43032-020-00441-x. PMID: 33415647.
- Shcherbitskaia A.D., Komarova E.M., Milyutina Y.P., Ishchuk M.A., Sagurova Y.M., Safaryan G.K. *i wsp.*: Oxidative Stress Markers and Sperm DNA Fragmentation in Men Recovered from COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2022, 23(17), 10060. doi: 10.3390/ijms231710060. PMID: 36077455.
- Shen Q., Xiao X., Aierken A., Yue W., Wu X., Liao M. *i wsp.*: The ACE2 expression in Sertoli cells and germ cells may cause male reproductive disorder after SARS-CoV-2 infection. *J Cell Mol Med.* 2020, 24(16), 9472–9477. doi: 10.1111/jcmm.15541. PMID: 32594644.
- Song H., Seddighzadeh B., Cooperberg M.R., Huang F.W.: Expression of ACE2, the SARS-CoV-2 Receptor, and TMPRSS2 in prostate epithelial cells. *Eur Urol.* 2020, 78(2), 296–298. doi: 10.1016/j.eururo.2020.04.065. PMID: 32418620.
- Stanley K.E., 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. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.05.001. PMID: 32622411.
- Stigliani S., Massarotti C., Bovis F., Maccarini E., Anserini P., Scaruffi P.: Semen parameters and male reproductive potential are not adversely affected after three or more months of recovery from COVID-19 disease. *Front Reprod Health.* 2023, 20(4):1114308. doi: 10.3389/frph.2022.1114308. PMID: 36743823.
- Temiz M.Z., Dincer M.M., Hacibey I., Yazar R.O., Celik C., Kucuk S.H. *i wsp.*: Investigation of SARS-CoV-2 in semen samples and the effects of COVID-19 on male sexual health by using semen analysis and serum male hormone profile: A cross-sectional, pilot study. *Andrologia.* 2021, 53(2), e13912. doi: 10.1111/and.13912. PMID: 33244788.
- Verma S., Saksena S., Sadri-Ardekani H.: ACE2 receptor expression in testes: implications in coronavirus disease 2019 pathogenesis. *Biol Reprod.* 2020, 103(3), 449–451. doi: 10.1093/biolre/iaaa080. PMID: 32427288.
- Wang Y., Wang Y., Luo W., Huang L., Xiao J., Li F. *i wsp.*: A comprehensive investigation of the mRNA and protein level of ACE2, the putative receptor of SARS-CoV-2, in human tissues and blood cells. *Int J Med Sci.* 2020, 17(11), 1522–1531. doi: 10.7150/ijms.46695. PMID: 32669955.
- 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. doi: 10.3390/cells9040920. PMID: 32283711.
- Wierzb-Bobrowicz T., Krajewski P., Tarka S., Acewicz A., Felczak P., Stępień T. *i wsp.*: Neuropathological analysis of the brains of fifty-two patients with COVID-19. *Folia Neuropathol.* 2021, 59(3), 219–231. doi: 10.5114/fn.2021.108829. PMID: 34628787.
- World Health Organization <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>, data wejścia 25.04.2023 r.
- Xu J., Qi L., Chi X., Yang J., Wei X., Gong E. *i wsp.*: Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biol Reprod.* 2006, 74(2), 410–416. doi: 10.1095/biolreprod.105.044776. PMID: 16237152.
- Yang M., Chen S., Huang B., Zhong J.M., Su H., Chen Y.J. *i wsp.*: Pathological findings in the testes of COVID-19 patients: clinical implications. *Eur Urol Focus.* 2020, 6(5), 1124–1129. doi: 10.1016/j.euf.2020.05.009. PMID: 32563676.
- Zhang S., Wang X., Zhang H., Xu A., Fei G., Jiang X. *i wsp.*: The absence of coronavirus in expressed prostatic secretion in COVID-19 patients in Wuhan city. *Reprod Toxicol.* 2020, 96, 90–94. doi: 10.1016/j.reprotox.2020.06.006. PMID: 32534021.