© Коллектив авторов, 2020
УДК 616.988-08
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15140>
ISSN – 2073-8137

ВЛИЯНИЕ SARS-CoV-2-ИНФЕКЦИИ НА МУЖСКУЮ И ЖЕНСКУЮ РЕПРОДУКТИВНУЮ СИСТЕМУ (МЕТААНАЛИЗ)

Г. А. Демяшкин¹, Е. А. Коган¹, А. Б. Ходжаян², Т. А. Демура¹,
М. Г. Гевандова², В. И. Щекин¹, И. А. Зорин¹, Д. В. Болдырев³

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Российская Федерация

² Ставропольский государственный медицинский университет, Российская Федерация

³ Центральная клиническая больница Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

EFFECT OF SARS-CoV-2 INFECTIONS ON THE MALE AND FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM (META-ANALYSIS)

Demyashkin G. A.¹, Kogan E. A.¹, Khodzhayan A. B.², Demura T. A.¹,
Gevandova M. G.², Shchekin V. I.¹, Zorin I. A.¹, Boldyrev D. V.³

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Federation

² Stavropol State Medical University, Russian Federation

³ Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

В связи со сложившейся пандемической ситуацией с COVID-19 обоснованно появляется ряд вопросов: каковы основные пути проникновения SARS-CoV-2 в органы мужской и женской репродуктивной системы; может ли данный вирус оказывать повреждающее действие на гаметогенез; какие возможные осложнения? Изучение патогенеза COVID-19 поможет всестороннему пониманию этого заболевания. По результатам scRNA-seq был выявлен высокий уровень экспрессии *TMPRSS-2* в сперматогониях и сперматиде, а *АПФ-2* – в сперматогониях, клетках Сертоли и Лейдига, овоцитах на всех стадиях овофолликулогенеза, что было подтверждено методом геномной онтологии. В эпителии эндометрия концентрация *АПФ-2* изменяется в зависимости от фазы менструального цикла: высокие значения наблюдаются в секреторной фазе, что может нарушать местный гомеостаз ангиотензина II и регенерацию эндометрия. Таким образом, в течение периода виремии мишенями для SARS-CoV-2 могут быть клетки Лейдига и овоциты, так как они являются *АПФ-2*-положительными, хотя и не показывают идеальной коэкспрессии *TMPRSS-2* или фурина-протеазы.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, сперматогенез, овофолликулогенез, беременность

In view of current pandemic situation with COVID-19, certain questions reasonably arise: what are the main ways of SARS-CoV-2 penetration into the organs of the male and female reproductive system; can this virus have a damaging effect on spermatogenesis; what are the possible complications? The identification of the mechanisms of COVID-19 pathogenesis will be helpful for further investigations and understanding of this disease. The results of the PCR to scRNA-seq revealed a high level of expression of *TMPRSS-2* in spermatogonia and spermatids, and *ACE-2* in spermatogonia, Sertoli and Leydig cells, seminiferous tubule epithelial cells, which was confirmed by Gene Ontology. *ACE-2* receptors is detected at all stages of folliculogenesis, as confirmed by the results of the PCR, therefore, they are potential viral targets in the presence of viremia. In the endometrial epithelium, *ACE-2* concentration varies depending on the phase of the menstrual cycle: high values are observed in the secretory phase, so can disrupt local angiotensin II homeostasis and endometrial regeneration. Thus, during the viremia period, the targets for SARS-CoV-2 can be Leydig cells, follicular and stromal cells of the ovary, since they are *ACE-2* positive, although they do not have perfect co-expression of *TMPRSS-2* or Furin protease.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, spermatogenesis, folliculogenesis, pregnancy

Для цитирования: Демяшкин Г. А., Коган Е. А., Ходжаян А. Б., Демура Т. А., Гевандова М. Г., Щекин В. И., Зорин И. А., Болдырев Д. В. ВЛИЯНИЕ SARS-CoV-2-ИНФЕКЦИИ НА МУЖСКУЮ И ЖЕНСКУЮ РЕПРОДУКТИВНУЮ СИСТЕМУ (МЕТААНАЛИЗ). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(4):582-586. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15140>

For citation: Demyashkin G. A., Kogan E. A., Khodzhayan A. B., Demura T. A., Gevandova M. G., Shchekin V. I., Zorin I. A., Boldyrev D. V. EFFECT OF SARS-CoV-2 INFECTIONS ON THE MALE AND FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM (META-ANALYSIS). *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(4):582-586. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15140> (In Russ.)

АПФ (ACE) – ангиотензин-превращающий фермент
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии
ЛГ – лютеинизирующий гормон

ПЦР – полимеразная цепная реакция
РНК – рибонуклеиновая кислота
ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

Текущие клинко-эпидемиологические данные демонстрируют, что значительная доля пациентов, инфицированных коронавирусом (SARS-CoV-2), – это молодые люди и даже дети, поэтому нельзя исключать развитие поздних осложнений в организме, приводящих к нарушению репродуктивной функции [1].

В связи со сложившейся пандемической ситуацией с COVID-19 обоснованно появляется ряд вопросов: каковы основные пути проникновения SARS-CoV-2 в органы мужской и женской репродуктивной системы; может ли данный вирус оказывать повреждающее действие на гаметогенез; какие возможные осложнения? Следует отметить, что сложность в изучении действия SARS-CoV-2 на мужскую и женскую половую железу заключается в том, что не всегда достоверно известно, когда человек заразился и продолжительность этого заражения, а также часто не учитываются возраст пациентов и поведение вируса, что, несомненно, является важным упущением. Однако изучение патогенеза COVID-19 поможет всестороннему пониманию этого заболевания.

Согласно опубликованным данным Human Cell Atlas Data Portal, выявлены определенная закономерность и различия в локализации и распределении белка ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ-2), способствующего внутриклеточной инвазии SARS-CoV-2 в органах.

Трансмембранная сериновая протеаза-2 (TMPRSS-2) необходима для расщепления S-белка SARS-CoV-2, чтобы вызвать его конформационное изменение и обеспечить длительное слияние мембран вируса и клеток хозяина. Учитывая, что АПФ-2 менее распространен в тканях, чем TMPRSS-2, его можно рассматривать в качестве одного из главных маркеров SARS-CoV-2-инфекции. Фурин-протеаза, наряду с другими белками, также участвует в транспорте SARS-CoV-2, облегчает его проникновение в клетку и последующую репликацию [2, 3].

Басигин (BSG/CD147) и цистеинпротеаза катепсин L (CatL; ген CTSL) также способствуют опосредованному проникновению SARS-CoV в клетки, так как связываются через спайковые белки – шиповидные выступы на поверхности вируса, что было доказано для другого представителя семейства SARS-CoV [4].

По результатам Single-cell RNA sequencing (scRNA-seq) обнаружили коэкспрессию ACE-2 и TMPRSS-2 в альвеоцитах и мукоцитах эпителия полости носа и других органов [5], поэтому этот метод можно считать высокоинформативным при проведении фенотипирования, в том числе мужских и женских гамет.

Тропизм SARS-CoV-2-инфекции в органах мужской репродуктивной системы. В специализированной литературе накоплено множество доказательств уязвимости органов мужской репродуктивной системы к вирусной инфекции. В отличие от бактериальных инфекций, которые обычно поражают вспомогательные железы и придаток яичка, вирус, циркулирующий в крови, в основном отрицательно действует на структуры яичка и в первую очередь на сперматогенез [6–8].

Из литературных источников известно, что многие мужчины перенесли COVID-инфекцию уже в репродуктивном возрасте, однако мало достоверных данных о возможном нарушении сперматогенеза. Другое исследование, проведенное после вспышки

инфекции SARS-CoV в 2002 году, показало, что орхит является наиболее частым осложнением острой респираторной вирусной инфекции [7, 9].

Вирусы, такие как ВИЧ, гепатитов В и С, эпидемический паротит, Эпштейна – Барр и папилломы, могут вызывать вирусный орхит и даже приводить к мужскому бесплодию и опухолям яичек [10]. Известно, что SARS-вирус, имеющий до 78 % генетическую гомологию с SARS-CoV-2 и принадлежащий к тому же роду Coronavirus, вызывает вирусный орхит, характеризующийся диффузным и глубоким повреждением мужских половых клеток (вплоть до их апоптоза), в том числе и сперматозоидов, а также утолщением базальной мембраны и лейкоцитарной инфильтрацией герминального и стромального компонентов. Данные изменения, характерные также для паротитного орхита, одним из осложнений которого является бесплодие, можно рассматривать как предикторы сперматогенеза, а также в качестве маркеров нарушения репродуктивной функции при SARS-CoV-2. Кроме того, положительные иммуногистохимические реакции с антителами к CD3+ (Т-лимфоциты) и CD68+ (макрофаги) в клетках интерстициальной ткани яичка говорят о продукции ими интерферонов, которые ингибируют стероидогенез и выработку тестостерона клетками Лейдига. Воспалительные цитокины, которые местно или генерализованно продуцируются иммунокомпетентными клетками, активируют иммунный ответ, разрушая мужские гаметы, что приводит к аутоиммунному орхиту, оказывая, в том числе, отрицательное влияние на фертильность [6, 11, 12]. При этом следует учитывать, что временный пирогенный эффект также может приводить к снижению количества сперматозоидов. В то же время экспрессия SARS-CoV-2 в сперме не была обнаружена. Вопрос о возможном персистировании SARS-CoV-2 в структурах мужских половых желез остаётся открытым и нуждается в дальнейшем изучении, учитывая, что степень его экспрессии самая высокая среди всех остальных органов.

Признаки иммунного воспаления эндотелия (эндотелиит) наблюдали в эксперименте на животных, в котором было показано, что вирус может реплицироваться в эндотелиальных клетках перитубулярных областей семенников, приводя к усилению ответа на интерферон I типа и к снижению биосинтеза тестостерона клетками Лейдига и даже к разрушению клеток Сертоли [13, 14]. По результатам иммуногистохимического исследования было также показано наличие IgG в эпителии семенных канальцев, в клетках интерстициальной ткани и клетках Сертоли [11].

По результатам (scRNA-seq) был выявлен высокий уровень экспрессии TMPRSS-2 в сперматогониях и сперматидях, а АПФ-2 – в сперматогониях, клетках Сертоли и Лейдига, что было подтверждено методом генной онтологии (Gene Ontology) [13, 15] и при иммуногистохимическом исследовании [16]. Известно, что в структурах яичек экспрессия АПФ-2 коррелирует с возрастом – ее высокий уровень отмечен у пациентов 30 лет, а низкий – старше 60. Это является доказательством ранее перенесенной у молодых людей ковидной инфекции, а также указывает на предрасположенность к этой инфекции (группа с высоким риском). Случаи вторичного инфицирования также свидетельствуют о том, что яичко обладает потенциальным тропизмом для SARS-CoV-2 [16].

Физиологическое течение сперматогенеза напрямую зависит от действия половых гормонов и их предшественников, поэтому по изменению гормонального профиля при SARS-CoV-2-инфекции можно судить о состоянии репродуктивной функции. В недавнем биохимическом анализе, проведенном на 81 пациенте, было показано, что при SARS-CoV-2-инфекции происходит нарушение гормональной функции мужских гонад, которое проявляется в резком увеличении уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ), но соотношение тестостерона к ЛГ и отношение фолликулостимулирующего гормона к ЛГ были резко снижены на фоне увеличения концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови. Кроме того, был обнаружен высокий уровень пролактина, который может привести к супрессии гипофиза и снижению гонадотропинов [12, 13, 15]. Эти данные свидетельствуют о том, что SARS-CoV-2 может оказывать прямое и отрицательное обратное действие на биопроцессы в органах гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной системы.

Таким образом, среди основного пути передачи SARS-CoV-2 можно говорить о прямом попадании вируса в яичко из кровотока через клетки Сертоли и Лейдига и опосредованно через иммунокомпетентные клетки интерстициальной ткани. В то же время, учитывая, что рецепторы АПФ-2 и SARS-CoV-2 были обнаружены в эпителии канальцев нефрона почек и в мужских гаметах адлюминального яруса извитых семенных канальцев, нельзя исключить нисходящий уrogenный путь инфицирования или их сочетание.

Подводя итог, на основании описанных выше морфологических изменений у COVID-19-инфицированных мужчин, а также данных иммунофенотипирования, scRNA-seq и геномной онтологии, можно предположить, что отдаленные негативные эффекты SARS-CoV-2 на репродуктивную функцию мужчин маловероятны. В то же время дистрофические и деструктивные поражения сперматогенеза, характерные для начальных этапов заражения, нуждаются в глубоком анализе.

Умеренная положительная иммуногистохимическая реакция на АПФ-2 была выявлена в эпителиоцитах семенных пузырьков и главных ацинарных клетках предстательной железы и отрицательная – в структурах придатка яичка, что совпадает с экспрессией АПФ-2 по данным ПЦР-РТ. Известно, что самая высокая степень экспрессии мРНК *TMPRSS-2* обнаружена в простате [18]. При ацинарной карциноме предстательной железы рост раковых клеток стимулируется тестостероном, который также повышает выработку белка *TMPRSS-2*. Это объясняет, почему на фоне приема антиандрогенных препаратов снижается риск заражения SARS-CoV-2 [16–18].

Тропизм SARS-CoV-2-инфекции в органах женской репродуктивной системы. На сегодняшний день крайне мало информации о повреждающем действии SARS-CoV-2 на органы женской репродуктивной системы. По результатам scRNA-seq (с детальным изучением клеток яичников взрослых женщин, включая текациты, фолликулоциты, эндотелиоциты и иммунные клетки) коэкспрессия АПФ-2 и *TMPRSS-2* и экспрессия *BSG* определяется на всех стадиях овофолликулогенеза и увеличивается по мере развития фолликула, поэтому они являются потенциальными вирусными мишенями при наличии вируса, в то же время Фурин наблюдали только в клетках стромы [5, 18, 20]. На основании данных scRNA-seq и учитывая, что стенка преовуляторного фолликула состоит из нескольких слоев клеток, формирующих гематофолликулярный барьер и являющихся SARS-CoV-2-негативными, а сам, возможно, инфицированный овоцит, окруженный zona pellucida и клетками куму-

люса, подвергается овуляции или атрофии, можно говорить о благоприятном прогнозе в отношении долгосрочного воздействия SARS-CoV-2. Кроме того, в большинстве исследований использовали аутопсийный материал женщин в постменопаузе, у которых отсутствуют зрелые овоциты, поэтому сложно оценить потенциальную активность SARS-CoV-2.

В эпителии эндометрия концентрация АПФ-2 изменяется в зависимости от фазы менструального цикла: высокие значения наблюдаются в секреторной фазе, что может нарушать местный гомеостаз ангиотензина II и регенерацию эндометрия. В экспериментах на животных было показано, что уровень продукции АПФ-2 в фолликулярных клетках регулируется гонадотропинами [18, 20]. Повреждающее действие на эпителий эндометрия может препятствовать нормальной имплантации эмбрионов.

Резюмируя вышеизложенное, при оценке влияния SARS-CoV-2-инфекции на сперматогенез и овогенез следует учитывать особенности строения половых клеток и стадийность гаметогенеза, а также состояние гематотестикулярного и гематофолликулярного барьеров и их микроокружения. Мужские и женские гаметы обеспечивают постоянство своего пула благодаря балансу между пролиферацией и апоптозом или подвергаются селекции. Так, сперматогонии являются постоянно самообновляющимися клетками, способными размножаться в течение всей репродуктивной жизни мужчины, а сперматоциты выводятся из семявыносящих путей в течение 60 дней. В яичнике новорожденной около 3000000 овоцитов, количество которых обеспечивает репродуктивную жизнь женщины, измеряемую десятилетиями; новые овоциты – не образуются. Напротив, клетки покровного эпителия эндометрия способны к пролиферации и дифференцировке. Учитывая, что гаметы обладают переменной продолжительностью жизни, короткоживущие половые клетки представляют меньшую угрозу долгосрочному SARS-CoV-2-инфицированию.

Поэтому для понимания, может ли SARS-CoV-2-инфекция оказывать какое-либо влияние на фертильность, необходимо изучить степень экспрессии специфических генов, ответственных за вирусную инвазию. Но не следует исключать возникновение возможных мутаций в ответ на влияние вируса, которые могут оказывать повреждающее действие на гаметы и впоследствии приводить к тератогенному эффекту у будущего потомства.

Беременность. Влияние SARS-CoV-2 на оплодотворение, дробление, имплантацию и раннюю беременность в значительной степени не известно. При этом теоретически не исключена возможность SARS-CoV-2-инфицирования зрелых овоцитов (из-за коэкспрессии *ACE-2* и *TMPRSS-2*), поэтому возможны опасения по поводу начала беременности во время пандемии COVID-19. Согласно данным Royal College of Obstetricians and Gynaecologists и The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists беременные могут быть подвержены коронавирусной инфекции. При этом не существует доказательств влияния SARS-CoV-2 на ранних сроках беременности или вертикальной передачи SARS-CoV-2 в третьем триместре [20, 21]. В то же время не следует забывать о высоких рисках неблагоприятных осложнений ОРВИ при беременности со стороны матери и новорожденного. В одном исследовании сообщалось о высоких уровнях АПФ-2 в плаценте в первом триместре беременности: в синцитиотрофобласте, децедуальных клетках (особенно в периваскулярных зонах) и строме ворсинок хориона. АПФ-2 регулирует продукцию ангиотензинов I–VII, что приводит к ва-

зодилатации в системе мать-плод, но в то же время способствует распространению SARS-CoV-2 [21, 22].

Таким образом, на основании морфологической картины и биохимического анализа можно сказать, что риск заражения плода на ранних сроках беременности очень низкий, но в то же время увеличение концентрации АПФ-2 при SARS-CoV-2 может привести к невынашиванию.

SARS-CoV-2 и вспомогательные репродуктивные технологии (BPT). Обнаруженные патоморфологические изменения гистоархитектоники яичка и сперматогенеза не исключают, что SARS-CoV-2 может передаваться со спермой, несмотря на бессимптомное течение COVID-19. Нельзя исключать этот потенциальный путь передачи, который когда-то был также предложен для других вирусных инфекций, ранее считавшийся маловероятным. Например, вирусы Эбола и Зика [22, 23].

В эксперименте на животных при использовании ПЦР в режиме реального времени выявлена экспрессия мРНК АПФ-2 в яичнике [5, 21, 22]. Данные о потенциальном влиянии SARS-CoV-2 на гаметогенез, качество ооцитов, развитие эмбриона и последующую беременность противоречивы. В аналитических материалах Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) предполагается, что ооциты и эмбрионы не содержат рецепторов для SARS-CoV-2, а также, что zona pellucida обеспечивает ооциты третичных и преовуляторных фолликулов и морулу высокой степенью защиты [5, 20–22].

Американское общество репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine, ASRM) и Общество вспомогательных репродуктивных тех-

нологий (Society for Assisted reproductive Technology, SART) выпустили Регламент, в котором рекомендуют потенциальным родителям, пациентам с BPT, донорам гамет и суррогатным матерям запретить участие в любых программах фертильности с переболевшими и/или носителями SARS-CoV-2, так как отсутствуют достоверные данные о жизнеспособности указанного вируса в грудном молоке или сперме [5, 21, 22]. Кроме того, согласно рекомендациям ASRM, необходимо приостановить инициацию новых циклов лечения ЭКО, криоконсервацию гамет и др.

Тропизм SARS-CoV-2-инфекции в молочной железе. Относительно высокие уровни коэкспрессии мРНК *TMPRSS2* и АПФ-2 наблюдали в молочной железе, что не исключает ее как орган-мишень для вируса SARS-CoV-2 [24].

Заключение. В течение периода виремии мишенями для SARS-CoV-2 могут быть клетки Лейдига, овоциты, так как они являются АПФ-2-положительными, хотя и не показывают идеальной коэкспрессии *TMPRSS2* или *фури-протеазы*. Тяжелая COVID-19-ассоциированная пневмония и ее лечение у матери или отца могут повлиять на вынашивание беременности, внутриутробное развитие плода и здоровье новорожденного. Необходимы дальнейшие исследования для оценки воздействия SARS-CoV-2-инфекции на мужской и женский организм в динамике для изучения фертильности, исходов беременности, развития ребенка, чтобы накопить больше доказательств о возможных последствиях перенесенного COVID-19 на репродуктивную функцию.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Coronavirus resource center of the Johns Hopkins University of Medicine, 2020. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
2. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Krüger N., Müller M., Drosten C. [et al.]. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. *BioRxiv*. 2020. Available at: www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.31.929042v1. Accessed February 05, 2020.
3. Fan C., Li K., Ding Y., Lu W., Wang J. ACE2 Expression in Kidney and Testis May Cause Kidney and Testis Damage After 2019-nCoV Infection. *MedRxiv*. 2020. Available at: www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.12.20022418v1.full.pdf+html. Accessed February 13, 2020.
4. Wang K., Chen W., Zhou Y.-S., Lian J.-Q., Zhang Z. [et al.]. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *BioRxiv*. 2020. Available at: www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.14.988345v1. Accessed March 31, 2020.
5. Sungnak W., Huang N., Becavin C., Berg M., Queen R., Litvinukova M. [et al.]. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nature Medicine*. 2020;26:681-687. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0868-6>
6. Lardone M. C., Piottante A., Valdevenito R., Ebensperger M., Castro A. Histological and hormonal testicular function in oligo/azoospermic infertile men. *Andrologia*. 2013;45(6):379-385. <https://doi.org/10.1111/and.12026>
7. Gralinski L. E., Menachery V. D. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses*. 2020;24;12(2):135. <https://doi.org/10.3390/v12020135>
8. Ding Y., He L., Zhang Q., Huang Z., Che X. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J. Pathol.* 2004;203:622-630. <https://doi.org/10.1002/path.1560>
9. Xu J., Qi L., Chi X., Yang J., Wei X. [et al.]. Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS)1. *Biol. Reprod.* 2006;74(2):410-416. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.105.044776>
10. Dejucq N., Jegou B. Viruses in the mammalian male genital tract and their effects on the reproductive system. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2001;65(2):208-231. <https://doi.org/10.1128/MMBR.65.2.208-231.2001>
11. He L., Ding Y., Zhang Q., Che X., He Y. [et al.]. Expression of elevated levels of pro-inflammatory cytokines in SARS-CoV-infected ACE2+ cells in SARS patients: relation to the acute lung injury and pathogenesis of SARS. *J. Pathol.* 2006;210(3):288-297. <https://doi.org/10.1002/path.2067>
12. Ma L., Xie W., Li D., Shi L., Mao Y. [et al.]. Effect of SARS-CoV-2 infection upon male gonadal function: A single center-based study. *MedRxiv*. 2020. Available at: www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.21.20037267v2. Accessed March 30, 2020.
13. Shen Q., Xiao X., Aierken A., Liao M., Hua J. 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. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15541>
14. Wang Z., Xu X. scRNA-seq Profiling of Human Testes Reveals the Presence of ACE2 Receptor, a Target for SARS-CoV-2 Infection, in Spermatogonia, Leydig and Sertoli Cells. *Cells*. 2020;9(4):920. <https://doi.org/10.3390/cells9040920>
15. Zhou L., Niu Z., Jiang X., Zhang Z., Zheng Y. [et al.]. Systemic analysis of tissue cells potentially vulnerable to SARS-CoV-2 infection by the protein-proofed single-cell RNA profiling of ACE2, TMPRSS2 and Furin proteases. *MedRxiv*. 2020. Available at: www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.06.028522v1. Accessed April 10, 2020.
16. Li R., Yin T., Fang F., Li Q., Chen J. [et al.]. Potential risks of SARS-CoV-2 infection on reproductive health. *Reproductive Bio. Medicine*. 2020;41(1):89-95. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.04.018>
17. Mascio D., Khalil A., Saccone G., Nappi L., Scambia G. [et al.]. Outcome of Coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID 1-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM*. 2020;2(2):100107. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100107>
18. 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. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.05.001>
19. Uhlen M., Fagerberg L., Hallström B. M., Lindskog C., Oksvold P. [et al.]. Tissue-based map of the human proteome. *Science*. 2015;23;347(6220):1260419. <https://doi.org/10.1126/science.1260419>

20. Schwartz D. A., Graham A. L. Potential maternal and infant outcomes from Coronavirus 2019-nCoV (SARS-CoV-2) infecting pregnant women: Lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections. *Viruses*. 2020;12(2):194. <https://doi.org/10.3390/v12020194>
21. Ferrazzi E. M., Frigerio L., Cetin I., Vergani P., Spinillo A. [et al.]. COVID-19 Obstetrics Task Force, Lombardy, Italy: executive management summary and short report of outcome. *Internat. J. Gynecol. Obst.* 2020;149(3):377-378. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13162>
22. Conaldi P. G., Biancone L., Bottelli A., Martino A., Camussi G. [et al.]. Distinct pathogenic effects of group B coxsackieviruses on human glomerular and tubular kidney cells. *J. Virol.* 1997;71(12):9180-9187.
23. Nowakowski T. J., Pollen A., Lullo E., Sandoval-Espinoza C., Bershteyn M. [et al.]. Expression Analysis Highlights AXL as a Candidate Zika Virus Entry Receptor in Neural Stem Cells. *Cell. Stem. Cell.* 2016;5;18(5):591-596. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2016.03.012>
24. Jayawardena N., Burga L., Poirier J., Bostina M. Virus-Receptor Interactions: Structural Insights For Oncolytic Virus Development. *Oncolytic Virother.* 2019;8:39-56. <https://doi.org/10.2147/OV.S218494>

Сведения об авторах:

Демяшкин Григорий Александрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии им. академика А. И. Струкова; тел.: 89262755302; e-mail: dr.dga@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8447-2600>

Коган Евгения Алтаровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой; тел.: 89265331271; e-mail: koganevg@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>

Ходжаян Анна Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры биологии; тел.: 89624037395; e-mail: uchpro@stgmu.ru

Демура Татьяна Александровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии им. академика А. И. Струкова; тел.: 89263429197; e-mail: demura-t@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>

Гевандова Маргарита Грантовна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой биологии; тел.: 89624483397; e-mail: mgev@yandex.ru

Щекин Владимир Иванович, институт клинической медицины имени Н. В. Склифосовского Сеченовского Университета; тел.: 89032907337; e-mail: dr.shchekin@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3763-7454>

Зорин Илья Алексеевич, институт клинической медицины имени Н. В. Склифосовского Сеченовского Университета; тел.: 89032907337; e-mail: ilyazorin99@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1621-7015>

Болдырев Дмитрий Владимирович, врач-патологоанатом; тел.: 89686377727; e-mail: Derfeelgood@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4548-5430>

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616.379-008.64

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15141>

ISSN – 2073-8137

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ В КОНТЕКСТЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ: ВОЗМОЖНОСТИ АССОЦИИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

И. В. Маев¹, М. М. Осадчук², М. А. Осадчук³, Е. Д. Миронова³

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, Российская Федерация

² Городская поликлиника № 52, Москва, Российская Федерация

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Российская Федерация

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASES AND DIABETES IN THE CONTEXT OF DIABETIC LIVER DISEASES: POSSIBILITIES OF ASSOCIATED THERAPY

Maev I. V.¹, Osadchuk M. M.², Osadchuk M. A.³, Mironova E. D.³

¹ A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Russian Federation

² City Polyclinic № 52, Moscow, Russian Federation

³ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Federation

Рассматривается неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), ассоциированная с сахарным диабетом (СД), в контексте социально-экономических, этиопатогенетических, прогностических и лечебных позиций. Наличие единых этиопатогенетических факторов дает возможность высказать мнение, что НАЖБП может являться самостоятельным предиктором СД, усугубляющим течение сердечно-сосудистых заболеваний, микро- и макроангиопатий.