

COVID-19 INFEKSIYASIDA ERKAKLAR BEPUSHTLIGI VA JINSIY ZAIFLIK

Boyqulov To'rabek Temirovich-TTA Termiz filiali Umumiy xirurgiya, bolalar xirurgiyasi urologiya va bolalar urologiyasi kafedrasida assistenti. Urolog-androlog.

turabekboyqulov04@gmail.com

Ashurov Sirojiddin -TTA Termiz filiali Umumiy xirurgiya, bolalar xirurgiyasi urologiya va bolalar urologiyasi kafedrasida assistenti. Urolog

Tojimurodov Mansur-TTA Termiz filiali Umumiy xirurgiya, bolalar xirurgiyasi urologiya va bolalar urologiyasi kafedrasida assistenti. Urolog

Xonimqulova Saodat Yusupovna- TTA Termiz filiali Ichki kasalliklar propedevtikasi, rehabilitologiya, xalq tabobati va endokrinologiya kafedrasida assistenti

ANNOTATSIYA

Covid-19 virusi keltirib chiqargan pandemiya muammosi juda dolzarbdir. Nafas olish qiyinlashuvi sindromini keltirib chiqaradigan SARS-CoV-2 nafaqat o'pka to'qimalariga balki boshqa to'qimalarga nisbatan ham tajovuzkor ekanligi isbotlangan. Virusning patogen xususiyatlarini o'rganishda erkak jinsiy tizimiga ta'sirini o'rganish alohida ahamiyatga ega.

Kalit so'zlar: COVID-19; SARS-CoV-2; yangi koronavirus infeksiyasi; erkaklarning fertilligi; erkaklarning bepushtligi; jinsiy disfunktsiya; oksidlovchi stress; spermal DNK parchalanishi; endotelial disfunktsiya

KIRISH

Erkaklarning bepushtligi va jinsiy disfunktsiyasi (ED) butun dunyo bo'ylab muhim tibbiy-biologik va ijtimoiy muammolarni keltirib chiqaradi. Statistik ma'lumotlarga ko'ra, Yevropa va AQShda jinsiy faol juftliklar orasida bepushtlik darajasi 15-25%ni tashkil qiladi. O'zbekistonda bepusht nikohlarning chastotasi 14-21% ni tashkil qiladi va mintaqaga qarab o'zgaradi. Bepushtlik tarkibidagi erkak omili 20 dan 50% gacha. Tadqiqotlar so'nggi o'n yil ichida erkaklar fertilligining progressiv pasayishini ko'rsatmoqda. Dunyoda jinsiy disfunktsiyaning tarqalishi o'rtacha 20-30% ni tashkil qiladi, turli mamlakatlarda sezilarli statistik o'zgarishlar mavjud. Shunday qilib, Buyuk Britaniyada 13%, Ispaniyada – 20%, Frantsiyada-30% va Belgiyada-60% gacha. D. Y. Pushkar epidemiologik tadqiqotlar natijalariga ko'ra v Rossiya federatsiyasi hududida EDning tarqalishi respondentlarning- engil darajasi 71,3%, o'rtacha darajasi 6,6% va og'ir darajasi 12% da qayd etilgan. Yuqoridagilar erkaklar populyatsiyasining jinsiy faolligi va fertillik salohiyatini saqlab qolish muhimligini ta'kidlaydi. Covid-19 virusi



keltirib chiqaradigan pandemiya muammosi hali ham erkaklar salomatligi bo'yicha yaxshi tushunilmagan, ammo nafas olish qiyinlashuvi sindromini keltirib chiqaradigan SARS-CoV-2 nafaqat o'pka to'qimalariga, balki erkak genitourinar tizimiga ham tajovuzkor ekanligi allaqachon ma'lum. Hozirgi vaqtda SARS-CoV-2 ning erkaklar fertilligiga salbiy ta'sirining quyidagi mexanizmlari ko'rib chiqilmoqda: moyaklardagi AAF-2 retseptorlarining ifodasi, bu virusning moyak to'qimalariga tropikligini, oksidlovchi stressni faollashishini, endotelial disfunktsiyani, gipotalamus-gipofiz tizimining noto'g'ri ishlashini, gipertermiya ta'sirini va terapiyaning gametotoksik ta'sirini keltirib chiqaradi. Koronavirus infeksiyasi va jinsiy funktsiyaning yomonlashishi o'rtasidagi bog'liqlikni o'rganish katta qiziqish uyg'otmoqda. Hozirgi vaqtda SARS-CoV-2, nafas olish qiyinlashuvi sindromi va terapiyaning erkaklarning reproduktiv va jinsiy funktsiyalariga ta'siri darajasi ushbu yo'nalishdagi tadqiqotlarning nisbatan kamligi sababli aniq baholanmaydi. Maqolada ommaviy adabiy manbalardan olingan eng dolzarb va muhim nashrlar haqida umumiy ma'lumot berilgan, yangi koronavirus infeksiyasining erkaklarning fertilligi va jinsiy funktsiyasiga ta'siri to'g'risida ma'lumotlar sintez qilingan.

MATERIALLAR VA METODLAR

Sharh mualliflari PubMed va eLibrary ma'lumotlar bazalarida "COVID-19", "SARS-CoV-2", "erkaklarning fertilligi", "reproduktiv salomatlik", "sperma", "jinsiy funktsiya", "ereksiya" kalit so'zlarini qidirdilar.

NATIJALAR

COVID-19 va erkakning reproduktiv funktsiyasi SARS-CoV-2 hujayralarga AAF-2 retseptorlari va hujayra transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2) kombinatsiyasi orqali bilvosita hujum qilishi ma'lum. Ta'sir virusli konvertning S oqsilini retseptor bilan bog'lash orqali amalga oshiriladi. S oqsilining S1 va S2 bo'linmalariga bo'linishi virusning maqsadli hujayraga kirishiga, virusli RNKning chiqarilishiga, so'ngra COVID-19 genomining replikatsiyasi va transkripsiyasiga yordam beradi. S1 domeni virusni xos hujayra membranasini topishda, S2 domeni esa virusning xos hujayra membranalari bilan birlashishi uchun mas'ul bo'lib, virus genomining kirib borishini osonlashtiradi. Virusning S oqsillari transmembran serin proteaz 2 bilan proteolitik qoplanadi. Ushbu retseptorlarning moyak to'qimalarida, ya'ni Sertoli, Leydig hujayralari va spermatogoniyalarda ifodalanishi, ehtimol, yangi koronavirus infeksiyasini boshdan kechirgan erkaklarda fertillikning doimiy pasayishiga olib kelishi mumkin. Ma'lum bir guruh odamlarda moyak to'qimalarida bu kombinatsiya topilmadi, bu erkaklarning bepushtligini rivojlanish ehtimoli juda past ekanligini ko'rsatadi. Biroq, tadqiqotlarga ko'ra, AAF-2 va TMPRSS2 kombinatsiyasi orqali



COVID-19 virusiga bilvosita ta'sir qilish moyak to'qimalariga ta'sir qilishning yagona mexanizmi emas. Shunday qilib, koronavirus infeksiyasi tufayli erkaklarning bepushtligi rivojlanishining mumkin bo'lgan sabablaridan biri oksidlovchi stressdir. SARS-CoV-2, boshqa nafas olish viruslari singari, sitokin ishlab chiqarishning ko'payishi va reaktiv kislorod turlari va reaktiv azot shakllarining ortiqcha ishlab chiqarilishi bilan bog'liqligi aniqlandi. Bugungi kunga kelib, oksidlovchi stress nazariyasi erkaklar bepushtligining patogenezini aniqlashda yetakchi hisoblanadi, chunki ma'lumki, reaktiv kislorod turlarini ishlab chiqarish moyak to'qimalarida ko'p bo'lgan mitoxondriyalar faoliyati bilan bevosita bog'liqdir. Oksidlovchi stress ta'siri bilan bog'liq mitoxondrial disfunktsiyalar natijasida bir qator patospermiyalar kuzatiladi. Spermatogenezning dastlabki bosqichlarida oksidlovchi stress oligospermiyani keltirib chiqaradi va DNK mutatsiyalari va reaktiv kislorod turlarining bevosita ta'siri natijasida teratozoospermiyaning rivojlanishi hujayra tuzilmalarining shikastlanishi bilan bog'liq.

COVID-19 tufayli erkaklar bepushtligining rivojlanish mexanizmlaridan yana biri bu gipotalamo-gipofiz tizimining shikastlanishidir. SARSCoV - 2 inson tanasiga burun va og'iz yo'llari orqali kirib, keyin gematoensefalik to'siqni kesib o'tishi mumkin. Ma'lumki, miya hujayralari o'z membranalarida AAF-2 retseptorlarini saqlaydi, bu ularni SARS-CoV-2 uchun nishonga aylantiradi. Shuni ta'kidlash kerakki, markaziy asab tizimi moyak funksiyasini gormonal boshqaruvida hal qiluvchi rol o'ynaydi. Gipotalamo-gipofizar-gonadal zanjiri teskari aloqa turi bo'yicha ishlaydi. Gipotalamus neyronlari tomonidan ishlab chiqarilgan gonadotropinni chiqaradigan gormon (gonadoliberin) gipofiz bezidan follikulastimullovchi gormon (FSG) va luteinlovchi gormon (LG) chiqarilishini faollashtiradi. Gonadoliberin darajasining pastligi FDG va LG darajasining pasayishiga, bu esa Sertoli va Leydig hujayralarining disfunktsiyasiga olib keladi. Shunday qilib, gipotalamo-gipofiz kompleksining shikastlanishi spermatogenezning buzilishiga olib kelishi mumkin. COVID-19da erkaklar fertilligini pasaytirishning mexanizmlaridan yana biri bu gipertermiya bo'lib, u COVID-19 bilan kasallangan bemorlarning 80% dan ortig'ida kuzatiladi. Gipertermiya davomiyligi cheklangan bo'lsa ham, sperma soni va/yoki harakatchanligining pasayishi, shuningdek DNK yaxlitligining buzilishi kuzatilishi mumkin. Sperma parametrlarini asl qiymatlariga qaytarish uch oygacha davom etishi mumkin. COVID-19 sabab bo'lgan isitma, virus bo'lmasa ham, eyakulyatsiya parametrlarini yomonlashtirishi mumkin. Jinsiy hujayralar rivojlanishi jarayonida tananing termoregulyatsiyasi muhim ahamiyatga ega bo'lganligi sababli, yangi koronavirus infeksiyasi bilan birga keladigan yuqori harorat tufayli yorg'oq organlarining harorat rejimining o'zgarishi



spermatogoniyalarning degeneratsiyasi va yo'q qilinishiga olib kelishi mumkin. J. Segars va boshqalar. Meyotik jinsiy hujayra apoptozi yuqori isitma bilan bevosita bog'liqligi haqida xabar bergan. Isitma SARS-CoV-2 bilan tez-tez uchraydigan alomatlardan biri bo'lib, disfunktsiyaga bilvosita ta'sir qilishi mumkin.

Og'ir COVID-19 bilan og'irgan bemorlar guruhida ikkilamchi sitokin bo'ron sindromi (gemofagotsitar limfogiostioz) rivojlanishi doimiy isitma va ko'p a'zolar etishmovchiligi bilan o'linga olib keladigan gipertsitokinemiya bilan tavsiflanadi. Ushbu bemorlarda sitopeniya va giperferritinemiya bilan qon zardobining maxsus sitokin profili mavjud. Sitokinlar, leykotsitlar infiltratsiyasi va gipertermiya ishtirokidagi ikkilamchi yallig'lanish reaksiyasi birgalikda Leydig hujayralarining yo'q qilinishiga, gipogonadizm rivojlanishi va fertillikning pasayishi bilan androgen sekretsiyasining buzilishiga olib keladi. Shunday qilib, COVID-19 sabab bo'lgan sitokin profilidagi o'zgarishlar erkaklarning reproduktiv funksiyasiga salbiy ta'sir ko'rsatishi mumkin. COVID-19 ni davolash uchun ishlatiladigan ba'zi dorilar, shu jumladan antiviral va glyukokortikoidlar keltirib chiqaradigan nojo'ya ta'sirlar erkaklarning fertilligini kamaytiradigan potentsial xavf omillariga aylanishi mumkin. Masalan, COVID-19 yangi koronavirus infeksiyasini tashxislash va davolash bo'yicha vaqtinchalik ko'rsatmalarning 13-versiyasi favipiravir va glyukokortikosteroidlar birgalikda e'lon qilinishi erkaklar fertilligiga salbiy ta'sir ko'rsatishi mumkin. Preparat bo'yicha ko'rsatmalarga ko'ra, favipiravir homilador ayollar, shuningdek, homiladorlikni rejalashtirishda erkaklar va ayollar uchun qo'llash mumkin emas. Yuqoridagilar favipiravirni qo'llash davrida va preparatni qabul qilish tugaganidan keyin 3 oy ichida to'siqli kontrasepsiya vositalaridan foydalanish zarurligini belgilaydi. Glyukokortikoidlar-bu o'rta va og'ir koronavirus infeksiyasi bo'lgan bemorlarni davolash rejimiga kiritilgan steroid dorilar.

Qisqa vaqt ichida ishlatiladigan glyukokortikoidlarning kichik dozalari erkaklarning reproduktiv funksiyasiga salbiy ta'sir ko'rsatmaydi. Dori-darmonlarning yuqori dozalari spermatogen epiteliy interstitsial bo'shlig'ining kengayishiga olib kelishi mumkin, so'ngra hujayra aloqalarining buzilishi va gematotestikular barerning yaxlitligi buziladi, bu moyak to'qimasini aylanib yuruvchi toksik moddalarga nisbatan zaif qiladi. Gematotestikular to'siqning shikastlanishi, moyak to'qimalarida yallig'lanish hodisalarining rivojlanishi, shuningdek yallig'lanish sitokinlari, xususan interleykin-6 (il-6) ta'siri natijasida antispermial antitelalari hosil bo'lishi mumkin. Ushbu patofiziologik zanjir COVID-19 dan keyin erkaklarda autoimmun bepushtlikning paydo bo'lishi uchun zarur shart-sharoitlarni ko'rsatadi. Infeksion umumlashtirilishi tufayli jinsiy bezlarda yallig'lanish jarayonining rivojlanishi alohida



ahamiyatga ega. Infeksiyaning o'tkir bosqichida yorg'oqdagi noqulaylik o'zgaruvchan intensivlikdagi bir qator bemorlarda ustunlik qilishi qayd etilgan. H. Li va boshqalar COVID-19 tasdiqlangan vafot etgan bemorlarning moyaklari va moyak ortiqlarini gistopatologik baholash o'tkazdi. Barcha kuzatuv holatlarida moyaklarda ham, moyak ortiqlarida ham interstitsial shish va dimlanish ko'rinishidagi aniq o'zgarishlar aniqlandi. Qizil qon hujayralarining aniq ekssudatsiyasi, spermatogen epiteliyning yuqori darajada shikastlanishi bilan seminifer tubulalar epiteliyasining ingichkalashi kuzatildi. Yuqoridagi o'zgarishlar qon tomirlari atrofida t-limfotsitlarning faol infiltratsiyasi, interstitsial to'qimalarda makrofag reaksiyasi bilan birga keldi. Shuni ta'kidlash kerakki, ba'zi hollarda moyak parenximasida immunoglobulin G (IgG) cho'kmasi kuzatilgan, bu autoimmun reaksiyani ko'rsatadi. Limfotsitik infiltratsiya Leydig hujayralarining ishiga salbiy ta'sir ko'rsatishi va testosteron ishlab chiqarishni buzishi mumkin. M. Yang va boshqalar COVID-19 bemorlarida moyak interstitsiyasida seminifer tubulalarning sezilarli darajada zararlanishini, Leydig hujayralari zichligining pasayishini ko'rsatadigan morfologik o'zgarishlarni qo'llab-quvvatlaydi. Ikki xil tadqiqot sperma namunalarida SARS-CoV-2 ni aniqladi va olingan ma'lumotlarga ko'ra, virus davolangan 23 bemor orasida ikki bemorda eyakulyatsiya namunalarida va o'tkir bosqichdagi 15 bemorda to'rttasida aniqlangan. S. Rajender va boshqalar SARS-CoV-2 bilan kasallangan 34 bemorning sperma namunalarida virus aniqlanmaganligi haqida xabar bergan. M. Gacci va boshqalar tomonidan o'tkazilgan tadqiqotga ko'ra. sog'aygandan so'ng, tekshirilgan erkaklarning 25 foizida oligo-kripto-azospermiya aniqlandi. Spermogramma o'zgargan 11 erkakdan 8 tasida azospermiya va 3 tasida oligospermiya aniqlangan. Jami 33 (76,7%) bemorda spermada interleykin-8 (IL-8) patologik darajasi aniqlangan. Oligo-kripto-azoospermiya COVID-19 ($p < 0,001$) og'irligi bilan bog'liq. B. Hajizadeh Maleki va B. Tartibian COVID-19 dan tuzalib ketgan 84 bemorda AAF-2 faolligi, yallig'lanish belgilari, eyakulyatsiya oksidlovchi stressi va spermogramma parametrlarini kuzatdilar. Sinovlar erkaklar kasalxonadan chiqarilgandan so'ng, 10, 20, 30, 40, 50 va 60 kundan keyin o'tkazildi. Dastlabki o'lchovlar urug ' plazmasida AAF-2, IL-1b (interleykin 1 beta), IL-6 (interleykin-6), IL-8 (interleykin-8), IL-10 (interleykin10), TGF- β (beta transformatsion o'sish omili), TNF-a (alfa transformatsion o'sish omili) fermentativ faolligining yuqori darajasini aniqladi.. Interferon-a (IFN-a), interferon- γ (IFN- γ), reaktiv kislorod turlari, kaspaza-8, kaspaza-9 va kaspaza-3 darajalari ham ko'tarildi. Spermogrammaning miqdoriy va sifat ko'rsatkichlarida sezilarli og'ishlar, nazorat guruhi bilan taqqoslaganda kasal bemorlarda sperma DNK parchalanishining yuqori ko'rsatkichlari qayd etildi. Kasalxonadan chiqqandan keyin 60-kunga kelib,



yallig'lanishga qarshi sitokinlar, oksidlovchi stress va DNK parchalanishining pasayishi kuzatildi. Kasal bemorlar guruhida qayd etilgan ijobiy dinamikaga qaramay, o'rganilayotgan ko'rsatkichlar hatto kuzatuvning 60-kunida ham nazorat guruhidan sezilarli darajada past edi.

COVID-19 va jinsiy funktsiya

Jinsiy olatni to'qimasi endotelial bilan qoplangan qon tomirlariga boy bo'lib, COVID-19 ta'sir qilishi yuzaga keladigan tizimli endotelial disfunktsiyani rivojlantirish uchun zarur shart-sharoitlarni yaratadi. Jinsiy disfunktsiyaning patofiziologiyasi ko'pincha ko'p faktorlar bilan aniqlansada, morfologik tadqiqot ma'lumotlari infeksiyalangan erkaklarning kavernoza tanalarining to'qimalari endotelial disfunktsiyaning jinsiy disfunktsiyada muhim rol o'ynashini va kasallikning og'irligi bilan bog'liqligini ko'rsatadi. Infeksiyadan keyin 7 oy ichida jinsiy olat to'qimalarida virus mavjudligi SARS-CoV-2 kavernoza tanalarning endoteliysiga bevosita zarar yetkazishi va jinsiy disfunktsiyaga olib kelishi mumkinligini ko'rsatadi. SARS-CoV-2 RNKsi biopsiyada COVID-19 bilan og'rikan bemorlarda aniqlangan va immunokimyoviy tahlil kavernoza tanalarda endotelial azot oksidi sintetaza ekspressiyasining pasayishini ko'rsatdi. Ushbu ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, bemorlarda yuzaga keladigan endotelial disfunktsiya jinsiy olatni qon tomir devoriga ta'sir qilishi mumkin, bu esa o'z navbatida erektsiya buzilishiga olib keladi. Penil qon tomirlarining endoteliysiga zarar yetkazishdan tashqari, yangi koronavirus infeksiyasidan keyin jinsiy disfunktsiyaning sabablari quyidagilar bo'lishi mumkin: gipogonadizm, psixologik stress va gemodinamikaning buzilishi, vaskulit va tromboz.

Yuqorida ta'kidlab o'tilganidek, yallig'lanish sitokinlari (interleykin-6, o'sma nekrozi omili va interleykin-1b) Leydig hujayralariga zarar etkazishi mumkin, bu esa testosteron sintezining pasayishiga va gipogonadizmning rivojlanishiga olib keladi. Natijada libidoning pasayishi va erektsiyaning yomonlashishi bilan kechadigan jinsiy disfunktsiya kuzatiladi. Vaskulit va tromboz bilan kechadigan koronavirus infeksiyasida ikkilamchi vaskulopatiya, o'z navbatida, jinsiy olatni mikro qon tomir devoriga zarar etkazadi va qon tomirli jinsiy disfunktsiyani keltirib chiqaradi. E. Kresch va boshqalar 4 erkak jinsiy olatni to'qimasini gistopatologik, immunogistokimyoviy va ultrastrukturaviy tekshirish o'tkazdi. Mualliflar to'rtta bemorda jinsiy olatni to'qimasini o'rganishdi, ulardan ikkitasida PCR bilan tasdiqlangan COVID-19 infeksiyasi bor edi. Biopsiya tadqiqoti SARS COVID-19 bilan kasallangan erkaklarda jinsiy olatni to'qimalarida COVID-19 RNKni aniqladi, immunogistokimyoviy erkaklarda kavernoza tanasida azot oksidi endotelial sintetaza ifodasining COVID-19 (+) erkaklarnikiga nisbatan kamayishini ko'rsatdi, bu endotelial disfunktsiyaga mos keladi. Shuni



ta'kidlash kerakki, COVID-19 tarixi bo'lgan ikki erkak kasallikdan keyin rivojlangan og'ir jinsiy disfunktsiya tufayli keyinchalik endofalloprotezlash operatsiyasidan o'tgan. Bu haqiqat ilgari sog'lom sub'ektlarda jinsiy disfunktsiyaning to'satdan paydo bo'lishi ehtimolini ko'rsatadi.

XULOSA

Qisqa muddatli tadqiqotlar, kuzatilgan bemor guruhlarining geterogenligi va cheklangan namunalar tufayli yangi koronavirus infeksiyasidan keyin reproduktiv va jinsiy buzilishlarning og'irligi, ularning kasallikning o'ziga xos xususiyatlari va patologik jarayonlarning qaytarilish darajasi bilan bog'liqligi to'g'risida aniq bashorat qilish mumkin emas. Shu bilan birga, pandemiya davrida to'plangan ma'lumotlar SARS COVID-19 ning erkaklar fertilligi va jinsiy funksiyasiga potentsial ta'sirini ko'rsatadi, bu esa keyingi keng ko'lamlı kuzatuvlarni talab qiladi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. Louis JF, Thoma ME, Sorensen DN, McLain AC, King RB, Sundaram R, et al. The prevalence of couple infertility in the United States from a male perspective: evidence from a nationally representative sample. *Andrology* 2013;1(5):741-748. <https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2013.00110.x>.
2. Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, Corona G, Jones TH, Kadioglu A, et al. Guidelines on sexual and reproductive health. European Association of Urology 2021. URL: <https://www.europeanurology.com/article/>
3. Лебедев Г.С., Голубев Н.А., Шадеркин И.А., Шадеркина В.А., Аполихин О.И., Сивков А.В., Комарова В.А. Мужское бесплодие в Российской Федерации: статистические данные за 2000-2018 годы. Экспериментальная и клиническая урология 2019(4):4-12. [Lebedev
4. Андрология для урологов. Клинические рекомендации. 2-е издание, исправленное и дополненное. [Под ред. П.А. Щеплева. Научный редактор Н.П. Наумов]. М.: Медконгресс, 2021;17-420 с.
5. Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte MR. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol* 2015
6. Пушкаръ Д.Ю., Камалов А.А., Аль-Шукри С.Х., Еркович А.А., Коган М.И., Павлов В.Н., др. Анализ результатов эпидемиологического исследования распространенности эректильной дисфункции в Российской Федерации. *Урология* 2012(6):5-9.

