

ROLUL URETRITELOR NONGONOCOCICE DE ETIOLOGIE BACTERIANĂ ÎN INFERTILITATEA MASCULINĂ

CZU:616.62-022-06:616.697

Iurii ARIAN^{1,2}, Daniela-Patricia COVALI²,
Ion Ion DUMBRĂVEANU², Alan BOGDANOV²,
Gabriela Scripcnic², Constantin Tataru²,
Ion DUMBRĂVEANU^{1,2}

¹Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală,
IP USMF Nicolae Testemițanu,

²Laboratorul urologie, andrologie și medicină reproductivă,
IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.3\(105\).03](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.3(105).03)

Rezumat

Articolul expune date proprii și sinteza literaturii contemporane privind potențialul impact al infecțiilor tractului genital masculin, în special uretritele nongonococice asupra infertilității masculine. Studiul restrospectiv a inclus în total 200 de pacienți din cupluri infertile, cu o cauză inexplicabilă a infertilității, divizați în două loturi: 100 purtători de infecție cu transmitere sexuală și 100 pacienți fără infecție care au constituit lotul de control. În ambele loturi au fost analizate datele spermogramei, statutul inflamator și markerii endocrini. La 37 (37%) bărbați a fost identificată o infecție unică cu *Ureaplasma urealyticum/parvum*, la 24 (24%) bărbați – *Gardnerella vaginalis*, la 32 (32%) de bărbați – *Ureaplasma urealyticum/parvum* asociată cu *Gardnerella vaginalis*, la 9 (9%) – *Mycoplasma hominis* și la 8 (8%) – *Mycoplasma genitalium*. Analiza comparativă a loturilor atestă diferențe statistice semnificative ($p < 0,05$) în volumul ejaculatului, pH, numărul total de spermatozoizi, concentrația, mobilitatea totală, progresivă și vitalitatea spermatozoidilor, cu valori mult mai reduse în lotul de studiu față de lotul de control. Infecția cu *Ureaplasma spp.*, unică sau în combinație cu alte infecții nongonococice, are un impact semnificativ asupra volumului ejaculatului, pH-ului, numărului total, concentrației, vitalității, mobilității totale și progresive a spermatozoidilor comparativ cu lotul de control.

Cuvinte-cheie: Uretrita nongonococică, *Ureaplasma spp.*, infertilitate masculină, *Mycoplasma spp.*

Summary

The role of non-gonococcal urethritis of bacterial etiology in male infertility

The article presents original data as well as a review of recent literature on the potential impact of male genital tract infections, particularly non-gonococcal urethritis on male infertility. The retrospective study included 200 patients from infertile couples who experienced unexplained infertility. They were separated into two groups: 100 patients with sexually transmitted infections and 100 patients with no infection. Spermograms, inflammatory state, and endocrine indicators were all examined in both groups. In 37 (37%) of the men, a single infection with *Ureaplasma urealyticum/parvum* was identified, in 24 (24%) with *Gardnerella vaginalis*, in 32 (32%) with both *Ureaplasma urealyticum/parvum* and *Gardnerella vaginalis*, in 9 (9%) with *Mycoplasma hominis*, and in 8 (8%) with *Mycoplasma genitalium*. Comparative analysis of the groups revealed statistically significant differences ($p < 0.05$) in ejaculate volume, pH, total sperm count, concentration, total motility, progressive motility, and sperm vitality, with significantly lower values in the study group compared to the

control group. Infection with *Ureaplasma spp.*, either alone or in combination with other non-gonococcal infections, has a significant impact on ejaculate volume, pH, total sperm count, concentration, vitality, total motility, and progressive motility of spermatozoa compared to the control group.

Keywords: Non-gonococcal urethritis, *Ureaplasma spp.*, male infertility, *Mycoplasma spp.*

Резюме

Роль негонококкового уретрита в бактериальной этиологии при мужском бесплодии

В статье представлены собственные данные и обобщение современной литературы о потенциальном влиянии инфекций мужских половых путей, особенно негонококкового уретрита, на мужское бесплодие. В ретроспективное исследование было включено 200 пациентов из бесплодных пар с невыясненной причиной бесплодия, разделенных на две группы: 100 носителей инфекций, передающихся половым путем, и 100 пациентов без инфекций, составивших контрольную группу. В обеих группах анализировались данные спермограммы, воспалительный статус и эндокринные маркеры. У 37 (37%) мужчин была выявлена единичная инфекция *Ureaplasma urealyticum/parvum*, у 24 (24%) мужчин – *Gardnerella vaginalis*, у 32 (32%) мужчин – *Ureaplasma urealyticum/parvum* совместно с *Gardnerella vaginalis*, у 9 (9%) – *Mycoplasma hominis* и у 8 (8%) – *Mycoplasma genitalium*. Сравнительный анализ групп показывает статистически значимые различия ($p < 0,05$) в объеме эякулята, pH, общем количестве сперматозоидов, концентрации, общей и прогрессивной подвижности и жизнеспособности сперматозоидов, при этом значения в исследуемой группе были значительно ниже, чем в контрольной группе. Инфекция *Ureaplasma spp.*, отдельно или в сочетании с другими негонококковыми инфекциями, оказывает значительное влияние на объем эякулята, pH, общее количество, концентрацию, жизнеспособность, общую и прогрессивную подвижность сперматозоидов по сравнению с контрольной группой.

Ключевые слова: негонококковый уретрит, *Ureaplasma spp.*, мужское бесплодие, *Mycoplasma spp.*

Introducere

Infecțiile cu transmitere sexuală (ITS) cauzate de bacterii, viruși și protozoare pot provoca infertilitate masculină prin numeroase căi fiziopatologice. Germenii cu transmitere sexuală se pot transmite atât

partenerilor sexuali, cât și fătului sau nou-născutului. Analiza materialului seminal prelevat de la bărbați simptomatici și asimptomatici cu infecții testiculare ale glandelor accesorii și uretrale a identificat prezența agenților patogeni precum *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma* spp., papilomavirus uman, virusuri hepatice B și C, HIV-1 și citomegalovirus uman. Acești agenți patogeni au un impact negativ asupra calității spermei, prin reducerea unor parametri, cum sunt motilitatea și concentrația spermatozoizilor. Puține studii au examinat efectele virusului herpes simplex tip 1 și tip 2, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma* spp., *Treponema pallidum* și *Trichomonas vaginalis* asupra infertilității masculine, de aceea efectele lor asupra calității spermei sunt insuficient cunoscute. Este sugerată ideea că afecțiunile cronice sau gestionate inadecvat ar avea o asociere mai puternică cu infertilitatea decât infecțiile acute, cu toate că mecanismele etiologice implicate în cazul infertilității masculine rămân adesea a fi necunoscute.

Uretrita nongonococică (NGU) este o infecție cu transmitere sexuală, cu o prevalență înaltă, care afectează preponderent bărbații. Această afecțiune se caracterizează prin inflamația uretrei, în absența unei infecții cu *Neisseria gonorrhoeae*. Se prezintă cu simptome precum secreții uretrale, disurie și iritație la nivelul uretrei și a zonelor adiacente. *Chlamydia trachomatis* este de obicei considerată cauza principală a UNG, fiind identificată la aproximativ 20-50% dintre pacienții testați pozitiv pentru acest agent patogen. Cu toate acestea, studiile recente au evidențiat rolul *Mycoplasma genitalium* ca agent patogen și poate fi identificat la 10-30% dintre pacienții cu UNG [1]. Deși *Chlamydia trachomatis* și *Mycoplasma genitalium* sunt implicate într-un procent semnificativ de cazuri de UNG, un aspect îngrijorător constituie faptul că până la 45% dintre pacienții diagnosticați cu această afecțiune sunt clasificați ca având UNG idiopatică, ceea ce sugerează absența unor agenți patogeni cunoscuți [2].

Asocierea dintre specii de *Ureaplasma* și UNG este inconstantă. Studiile anterioare nu au reușit să diferențieze în mod clar cele două specii, *Ureaplasma urealyticum* (biovar 2) și *Ureaplasma parvum* (biovar 1). Totuși, un volum tot mai mare de dovezi sugerează că *U. parvum* nu prezintă potențial patogen, în timp ce *U. urealyticum* s-a dovedit a fi patogen, însă nu în toate cazurile unde a fost depistată colonizarea cu *U. urealyticum* la nivel de uretră [4]. Aceasta se explică prin faptul că dezvoltarea uretritei nongonococice (UNG) poate fi influențată de răspunsul imun. Un studiu, condus de Park H, Lee G. (2019), a constatat că o asociere între *Ureaplasma urealyticum* și UNG a fost observată doar la bărbații cu un număr mai redus de parteneri sexuali de-a lungul vieții, spre

deosebire de cei care au avut un număr mai mare [5]. Dovezile experimentale indică faptul că inocularea cu *Ureaplasma urealyticum* poate induce manifestări clinice specifice uretritei. O încărcătură bacteriană crescută, depășind 1000 de copii pe mililitru de urină din prima porție de urină, a fost identificată ca un posibil marker al uretritei nongonococice [6]. *Ureaplasma urealyticum* este implicată în aproximativ 5-10% din cazurile de uretrită acută nongonococică. Cu toate acestea, ea este detectată frecvent chiar și la indivizi asimptomatici, în absența semnelor clinice de uretrită. Astfel, necesitatea screening-ului și a efectuării unui test pentru confirmarea rezultatului negativ, în special pentru acest microorganism, este un subiect important de discuții [7].

Ureaplasma parvum (serovarurile 1, 3, 6, and 14) și *Ureaplasma urealyticum* (serovarurile 2, 4, 5, and 7-13) sunt printre cele mai mici bacterii, capabile să crească și să se înmulțească pe medii inerte celulare. Ele se caracterizează prin lipsa peretelui celular, exigențe nutritive particulare, hidrolizează ureea pentru formare de ATP și aderă strâns la mucoasa tractului urogenital, având o afinitate crescută la acest nivel [8].

Aceste microorganisme sunt prezente în flora vaginală a aproximativ 40-80% dintre femeile sănătoase și au fost corelate cu infertilitatea, avortul spontan precoce, moartea fetală, nașterea prematură și diverse afecțiuni neonatale [9]. Transmiterea de la mamă la făt poate avea loc atât în timpul sarcinii, cât și la naștere. Deși speciile de *Ureaplasma* au fost inițial considerate agenți patogeni cu virulență redusă, studiile experimentale in vitro și in vivo au demonstrat implicarea acestora în patogenizarea acestor afecțiuni.

Scopul cercetării a fost de a examina impactul ureritelor nongonococice de etiologie bacteriană asupra infertilității masculine, studiind modul în care acestea influențează calitatea parametrilor spermatici și alte posibile mecanisme fiziopatologice implicate.

Materiale si metode

Studiul retrospectiv a fost realizat pe un lot de 200 de bărbați, selectați după criteriul consecutivității într-o perioadă predefinită, cu vârsta cuprinsă între 18 și 49 de ani, din cupluri infertile, cauza infertilității căroră este inexplicabilă. Lotul de studiu a fost constituit din 100 de pacienți, la care s-a identificat infecția cu *Ureaplasma urealyticum/parvum* (*U. spp.*), *Gardnerella vaginalis* (*G. vag.*), *Mycoplasma hominis* (*M. hom.*) și *Mycoplasma genitalium* (*M. gen.*). Argumentarea selecției acestor 4 infecții este incertitudinea evidenței științifice cu privire la rolul acestora în infertilitatea masculină. Lotul de control a constituit 100 de bărbați

din cupluri cu infertilitate inexplicabilă, la care nici o infecție specifică din lotul de cercetare nu a fost confirmată. Ambele loturi au fost investigate inclusiv în ce privește prezența altor agenți patogeni prin metoda PCR, cum ar fi ADN *Chlamydia trachomatis*, ADN *Trichomonas vaginalis*, ADN *Neisseria gonorrhoeae* și ADN *Candida albicans*.

Toți participanții au fost investigați pentru identificarea gradului de inflamație a tractului urinar prin intermediul probei celor 2 pahare, versiunea modificată: prima porție a constituit porția uretrală de urină, iar proba a 2-a – urina post masaj de prostată. Porțiile de urină obținute au fost examinate la microscop pentru numărarea leucocitelor în câmpul de vedere, iar însămânțarea urinei din ambele probe a fost efectuată pentru confirmarea sau excluderea agenților microbieni condiționat patogeni. Evaluarea hormonală și spermograma a fost efectuată pentru analiza rolului infecțiilor cercetate în infertilitatea masculină.

Evaluarea hormonală

Au fost colectate probe de sânge matinal (07:30-10:00) de la toți subiecții prin puncție venoasă. Valorile serice ale FSH, LH și E2 au fost dublu măsurate prin intermediul tehnologiei de electrochimiluminiscență (Cobas® e 801 Module from Roche Diagnostics); PRL, TT și SHBG, de asemenea au fost dublu măsurate prin tehnologia de imunotest enzimatic cu chimiluminiscență (IMMULITE 2000 XPI - Immunoassay - Siemens Healthineers). Intervalele de referință în laborator pentru bărbații adulți au fost stabilite după cum urmează: 1.5-12,4 mIU/mL pentru FSH; 1.7-8.6 mIU/mL pentru LH; 53,0-360,0 mIU/L pentru PRL; 250-1200 ng/dL pentru TT; 11,3-43,2 pg/mL pentru E2 and 10-57 nmol/L pentru SHBG.

Spermograma

Materialul biologic a fost colectat prin metoda de masturbare directă și colectată într-un recipient steril de plastic după 2-7 zile de abținere sexuală, și ulterior, examinată prin microscopie optică la toți parametrii adoptați de OMS, ediția a 6-a. Au fost evaluate următoarele variabile: concentrația spermei ($n \times 10^6/\text{mL}$), numărul total de spermatozoizi ($n \times 10^6/\text{ejaculat}$), motilitatea (%) și morfologia (% formelor normale).

Analiza statistică

Distribuțiile variabilelor de scară au fost verificate pentru normalitate și raportate ca medie $\pm$ devierea standard sau mediană [percentila 25 – 75], după caz. Au fost examinate statisticile de corelație Pearson și coeficientul de corelare a rangului Kendall.

Toate nivelele de semnificație statistică sunt stabilite la $p < 0.05$. Datele au fost analizate folosind IBM SPSS Statistics 23.

Rezultate

Vârsta medie a persoanelor în lotul de studiu a constituit $32,71 \pm 6,21$, iar în lotul de control – $32,76 \pm 5,81$ ani. La 37 (37%) de bărbați a fost identificată infecția unică cu *Ureaplasma urealiticum/parvum*, la 24 (24%) – *Gardnerella vaginalis*, la 32 (32%) – *Ureaplasma urealiticum/parvum* asociată cu *Gardnerella vaginalis*, la 9 (9%) – *Mycoplasma hominis* și la 8 (8%) – *Mycoplasma genitalium*. S-au constatat alte combinații dintre infecții identificate: 7 cazuri – *U.spp* + *G.vag* + *M.hom* și doar 1 singur caz în care infecția cu *M.gen* a fost identificată cu *U.spp* + *G.vag*.

Comparativ cu lotul de control, unde au fost 6 (6%) bărbați, în lotul de studiu au fost identificați 17 (17%) bărbați cu însămânțarea urinei din proba celor 2 pahare pozitivă, ceea ce a constituit o diferență statistic semnificativă. Astfel, în lotul de studiu media leucocitelor în porția uretrală de urină a constituit $11,03 \pm 9,49$, comparativ cu lotul de control unde media a fost de $9,65 \pm 6,52$. Compararea mediilor leucocitelor prostatice din porția a 2-a nu a identificat diferențe semnificativ statistice dintre lotul de control și lotul de studiu, $11,49 \pm 8,68$, respectiv $12,3 \pm 10,59$. Deci, putem concluziona că infecțiile cercetate nu se caracterizează prin reacție inflamatorie semnificativă la nivelul uretrei sau al prostatei.

Analiza comparativă a loturilor determină un volum mai mare al ejaculatului și al pH-ului în lotul de control comparativ cu lotul de studiu: $3,56 \pm 4,03$ vs $3,15 \pm 3,13$ pentru volum și, respectiv, $8,18 \pm 0,60$ vs $8,04 \pm 0,42$ pentru pH. Diferențe semnificativ statistice dintre loturi au fost observate la numărul total de spermatozoizi și concentrația acestora, inclusiv la mobilitatea progresivă. Astfel, în lotul de control media spermatozoidilor per ejaculat a fost de $199,96 \pm 172,08$ mln, comparativ cu lotul de studiu, unde media a fost semnificativ redusă – $130,21 \pm 133,74$. S-au constatat diferențe și în ce privește concentrația spermatozoidilor, media ei fiind de $70,95 \pm 63,33$ în lotul de control vs $46,43 \pm 40,20$ în lotul de studiu. Mobilitatea totală, mobilitatea progresivă și vitalitatea sunt mai reduse în lotul de cercetare, comparativ cu lotul de control, inclusiv cu valori semnificative statistic pentru mobilitatea progresivă: $41,52 \pm 19,61$ în lotul de control vs $34,43 \pm 17,63$ în lotul de studiu.

Cu referire la morfologia spermatozoidilor, se observă o medie mai redusă în lotul de control $4,98 \pm 6,31$, comparativ cu lotul de studiu, unde media a constituit $6,87 \pm 6,02$. Aglutinarea spermatozoidilor a fost identificată la 18% dintre bărbații din lotul

de control, comparativ cu 23% în lotul de studiu. Agregarea spermatozoizilor a fost apreciată a fi mai pronunțată în lotul de control (55%), comparativ cu lotul de studiu (52,5%), iar numărul leucocitelor din spermă s-a dovedit a fi statistic semnificativ mai mic în lotul de control ($0,73 \pm 1,66$) față de lotul de studiu ($1,70 \pm 3,78$).

Compararea mediilor valorilor hormonilor cercetați pentru lotul de control vs lotul de studiu a stabilit următoarele valori spre analiză: FSH ($5,71 \pm 6,40$ vs $5,69 \pm 5,63$), LH ($6,0 \pm 3,04$ vs $7,66 \pm 6,99$), PRL ($245,29 \pm 131,84$ vs $243,22 \pm 125,47$), TT ($363,28 \pm 434,25$ vs $344,68 \pm 120,97$), SHBG ($33,41 \pm 14,64$ vs $30,55 \pm 13,61$), TSH ($2,41 \pm 1,12$ vs $2,49 \pm 3,11$) și E2 ($24,79 \pm 6,87$ vs $27,75 \pm 10,20$). În lotul de studiu valorile medii ale testosteronului sunt mai scăzute, comparativ cu lotul de control, iar valoarea Estradiolului este statistic semnificativ crescută.

Pentru o mai bună înțelegere a rolului infecției cu *U.spp*, am comparat fiecare grup de infecții în parte cu lotul de control (Tabelul nr. 1). Astfel, s-au obținut mai multe diferențe semnificative din punct de vedere statistic. Cât privește numărul de leucocite în porția uretrală și prostatică, s-au observat diferențe semnificative statistic pentru lotul cu infecții combinate din *U.spp* și *G.vag*, comparativ cu lotul de control ($9,65 \pm 6,52$ vs $12,13 \pm 10,62$, respectiv $11,49 \pm 8,68$ vs $16,22 \pm 14,61$). Putem concluziona că reacția inflamatorie este mult mai pronunțată în cazul infecțiilor unde *U.spp* este în combinație cu *G.vag*, decât în cazul acestor două infecții separate. La fel, se observă o reducere a volumului ejaculatului la pacienții cu *U.spp* combinate cu *G.vag*: $2,58 \pm 1,28$ vs $3,56 \pm 4,02$ în lotul de control și $3,02 \pm 1,50$ în infecția unică cu *U.spp*, respectiv $4,27 \pm 5,82$ în infecția unică cu *G.vag*.

Rezultate ce merită o atenție sporită s-au obținut în baza analizei parametrilor cantitativi și calitativi ai spermogramei în urma segregării rezultatelor pe fiecare infecție în parte, comparativ cu infecția combinată și lotul de control. Numărul total al spermatozoizilor este statistic semnificativ scăzut comparativ cu lotul de control și infecția unică cu *G.vag* la bărbații cu infecții multiple (*U.spp* și *G.vag*): $199,96 \pm 172,08$ și $190,03 \pm 178,31$ vs $73,65 \pm 64,03$. Același raport se relevă și în cazul concentrației spermatozoizilor, pacienții cu infecție multiplă prezentând parametri semnificativ reduși comparativ cu lotul de control și cei cu infecții unice: $70,95 \pm 63,33$ (lot control), $61,42 \pm 51,48$ (*G.vag*), $50,85 \pm 39,97$ (*U.spp*) vs pacienți cu infecție multiplă, la care media concentrației este cea mai mică analizată - $29,48 \pm 21,92$. O diferență semnificativă statistic se atestă și în cazul mobilității totale și progresive, cea mai mică medie constatându-se tot în

cazul pacienților cu infecție multiplă, comparativ cu bărbații sănătoși și cei cu infecții unice. Astfel, pentru mobilitatea totală au fost obținute următoarele medii în ordine descrescătoare: $51,63 \pm 15,63$ (*G.vag*), $48,82 \pm 19,92$ (lot control), $46,27 \pm 14,23$ (*U.spp*) și $38,72 \pm 15,87$ (infecție multiplă). Aceeași legitate se observă și pentru mobilitatea progresivă: $42,46 \pm 18,88$ (*G.vag*), $41,52 \pm 19,61$ (lot control), $35,19 \pm 15,08$ (*U.spp*) și $28,63 \pm 14,29$ (infecție multiplă). În concluzie, putem afirma că infecția cu *G.vag* nu influențează semnificativ concentrația, numărul total, mobilitatea totală și mobilitatea progresivă a spermatozoizilor, comparativ cu aceeași infecție în asociere cu *U.spp*.

Discuții

Rezultatele studiului au evidențiat o scădere semnificativă a calității spermei în cazul participanților la care a fost identificată o infecție unică sau multiplă cu *Ureaplasma spp.*, în comparație cu grupul de control și cei cu infecție unică cu *Gardnerella vaginalis*. Se înțelege că *Gardnerella vaginalis* exercită cel mai redus impact asupra parametrilor spermatici. În consecință, infecția cu *Ureaplasma spp.*, indiferent de caracterul său simptomatic sau asimptomatic, prezintă un interes științific crescut în contextul infertilității masculine de cuplu.

Ureaplasmele au fost identificate pentru prima dată în 1954 la pacienți de sex masculin diagnosticați cu uretrită nongonococică (UNG). Datorită dimensiunilor extrem de reduse ale coloniilor cultivate pe medii solide de agar, aceste bacterii au fost inițial denumite „tulpina T” sau micoplasme „mici”. Ulterior, descoperirea necesității esențiale a ureei pentru supraviețuirea acestor microorganisme a condus la clasificarea lor oficială sub denumirea taxonomică *Ureaplasma* [10]. Inițial, *Ureaplasma urealyticum* a fost identificată ca o specie singulară de *Ureaplasma*. Ulterior, această specie a fost subdivizată în două biovaruri distincte. Utilizarea denumirii *U. urealyticum* pentru clasificarea tuturor tulpinilor izolate de la oameni a fost menținută până la studiul realizat de Robertson și colaboratorii săi în 2002, care a adus clarificări suplimentare asupra taxonomiei acestui microorganism. Această cercetare a avut un impact semnificativ asupra reconsiderării clasificării *Ureaplasma* în două specii distincte, caracterizate prin proprietăți antigenice diferite [11]. Astfel, au fost desemnate *Ureaplasma urealyticum* și *Ureaplasma parvum*, ca entități separate. În prezent, aceste două specii cuprind în total 14 serovaruri, dintre care serovarurile 1, 3, 6 și 14 sunt asociate exclusiv cu *Ureaplasma parvum*, în timp ce serovarurile 2, 4, 5 și 7–13 sunt atribuite *Ureaplasma urealyticum*.

După cum s-a menționat anterior, *Ureaplasma spp.* au fost identificate în uretra bărbaților asimptomatici. În plus, aceste microorganisme au fost detectate în secrețiile prostatice, în probele de urină recoltate după masajul prostatic, precum și în țesutul prostatic [12]. Colonizarea tractului urogenital poate facilita contaminarea materialului seminal în timpul ejaculării, ceea ce reprezintă un mecanism potențial prin care *Ureaplasma spp.* ar putea influența negativ fertilitatea masculină.

Au fost efectuate numeroase studii pentru a investiga corelația clinică dintre prezența *Ureaplasma spp.* la bărbați infertili și un grup de control de bărbați care nu prezintă semne de infertilitate [13-15]. Un studiu realizat pe un eșantion de 100 de bărbați infertili și 100 de indivizi din grupul de control a evidențiat o prevalență semnificativ mai mare a infecției cu *Ureaplasma spp.* în rândul persoanelor infertile. Conform rezultatelor obținute prin metoda PCR, 12% dintre bărbații infertili au fost testați pozitiv pentru *Ureaplasma spp.*, comparativ cu doar 3% din grupul de bărbați fertili [16]. Indivizii infertili testați pozitiv pentru *Ureaplasma spp.* au prezentat diferențe semnificative în comparație cu pacienții infertili care au fost testați negativ pentru acest microorganism. Mai exact, aceștia au avut volume seminale considerabil reduse, concentrații mai scăzute de spermatozoizi și o proporție semnificativ mai mare de spermatozoizi cu morfologie anormală. Un alt studiu a evidențiat o constatare semnificativă privind prezența *Ureaplasma urealyticum* în materialul seminal al bărbaților infertili. Frecvența *U. urealyticum* a fost considerabil mai mare în rândul indivizilor infertili (9%) comparativ cu grupul de control format din bărbați sănătoși (1%). În schimb, *Ureaplasma parvum* a fost detectată la 3% dintre bărbații infertili și la 2% dintre cei fertili, ceea ce sugerează că *U. parvum* ar putea să nu aibă un rol cauzal semnificativ în infertilitate în acest grup specific de pacienți. Similar cercetărilor anterioare privind uretrita nongonococică, numeroase studii nu au reușit să facă o diferență clară între speciile de *Ureaplasma*. Deși aceste investigații au identificat un impact negativ semnificativ a *Ureaplasma spp.* asupra calității materialului seminal, o analiză diferențiată la nivel de specie ar fi putut înregistra rezultate mai precise și relevante [17].

O metaanaliză ce a inclus 14 studii, cu un total de 611 cazuri și 506 grupuri de control, a investigat corelația specifică dintre infertilitate și diverse specii de *Ureaplasma* [15]. Deși rezultatele au relevat o asocieră semnificativă între *U. urealyticum* și un impact negativ asupra fertilității, dovezile care susțin implicarea *U. parvum* au fost limitate. Aceste constatari sunt în concordanță cu datele anterioare referitoare la pacienții cu uretrită nongonococică. Mecanismele

propușe pentru explicarea observației că *Ureaplasma spp.* contribuie la infertilitatea masculină necesită o cercetare detaliată. Este bine cunoscut faptul că agenții patogeni cu transmitere sexuală pot influența negativ calitatea spermei prin inducerea apoptozei, reducerea motilității și afectarea morfologiei spermatozoidelor [18]. În acest sens, au fost enunțate mai multe ipoteze pentru a explica infertilitatea masculină asociată cu colonizarea speciilor *Ureaplasma*. Consecințele posibile ale interacțiunii directe între *Ureaplasma spp.* și spermatozoizi includ: inhibarea motilității acestora [19, 20]; producerea de metaboliți toxici, care cauzează fragmentarea ADN-ului și deteriorarea membranei spermatozoidelor [21]; generarea de anticorpi reactivi încrucișați între *Ureaplasma spp.* și proteinele de suprafață ale spermatozoidelor, ca răspuns al sistemului imun al gazdei [22].

Un studiu realizat de Potts și colaboratorii săi a identificat *Ureaplasma spp.* la 17 din 50 de pacienți diagnosticați cu prostatită cronică. În mod particular, pacienții infertili testați pozitiv pentru *Ureaplasma* au prezentat niveluri semnificativ mai ridicate de specii reactive de oxigen (SRO) comparativ cu grupul de control și cu pacienții infertili care au fost negativi pentru *Ureaplasma* [21]. Speciile reactive de oxigen (SRO) au capacitatea de a induce peroxidarea lipidelor, ceea ce dereglează integritatea membranei spermatozoidelor și duce la compromiterea capacității de fertilizare a acestora. Este de remarcat faptul că, dintre probele pozitive ce conțin niveluri crescute de ROS, leucocitospermia a fost observată doar într-un singur caz din șaptesprezece. Această constatare sugerează că semnele convenționale ale prostatitei, cum ar fi leucocitospermia, nu reprezintă întotdeauna indicatori certți ai infecției cu specii de *Ureaplasma*. Contribuția potențială a *Ureaplasma spp.* la peroxidarea lipidelor, prin producerea de SRO și formarea de malondialdehidă de către *U. urealyticum* sau *U. parvum*, a fost investigată detaliat în cercetările recente [13]. S-a constatat că fragmentarea ADN-ului, formarea de malondialdehidă și nivelurile de specii reactive de oxigen au fost semnificativ mai mari în probele pozitive pentru *U. urealyticum*, comparativ cu cele pozitive pentru *U. parvum*. Concentrațiile crescute de SRO pot, astfel, induce fragmentarea ADN-ului și apoptoza spermatozoidelor [23].

Mai multe studii [24, 25] au demonstrat că prezența *Ureaplasma spp.* în lichidul seminal nu ar avea un impact semnificativ asupra calității spermei. Este posibil ca mecanismul asociat cu infertilitatea să nu fie detectabil prin markerii convenționali de infertilitate, influențând mai degrabă interacțiunea dintre spermatozoid și ovocit. P34H este o proteină esențială legată de membrană, necesară pentru interacțiunile dintre spermatozoid și zona pellucidă

a ovulului. Pe măsură ce spermatozoizii traversează epididimul, proteina P34H este încapsulată în membrana capului acrozomal, fiind considerată drept un indicator al funcției epididimale [23]. Investigații prin imunofluorescență și Western blot au arătat concentrații semnificativ reduse de P34H în grupul pozitiv pentru speciile *Ureaplasma*, comparativ cu grupurile de control. Mai exact, 38% dintre probele din grupul pozitiv pentru *Ureaplasma* conțineau P34H, în timp ce în grupul de control prezența de P34H a fost identificată în 73% dintre probele spermatice. Datele prezentate sugerează că infecția cronică asimptomatică la nivel de epididim ar putea avea un impact semnificativ în sens negativ asupra calității materialului seminal. De asemenea, capul acrozomal conține enzima hialuronidaza (HYD), un component esențial pentru ca spermatozoidul să pătrundă cu succes în ovul. Nivelurile de activitate ale HYD în grupul pozitiv pentru speciile *Ureaplasma* au fost semnificativ diferite de ale grupului *Ureaplasma* negativ și indivizii fertili [23]. Ca urmare a scăderii activității HYD, probabilitatea ca spermatozoizii să pătrundă eficient în ovocit este considerabil redusă.

Un mecanism alternativ prin care infertilitatea cauzată de *Ureaplasma spp.* poate fi explicată este formarea de anticorpi reactivi încrucișați împotriva proteinelor pe membrana spermatozoidului, ca urmare a expunerii [22, 26]. Într-un studiu realizat de Shi et al. [22], s-a demonstrat că anticorpii specifici proteinei UreG a *Ureaplasma spp.* ar putea reacționa încrucișat cu proteina nucleară autoantigenică a spermei umane (NASP).

În serul bărbaților infertili a fost identificată o concentrație semnificativ mai mare de anticorpi anti-UreG decât în serul celor din grupul de control. De asemenea, s-a constatat că spermatozoizii care au fost pretratați cu anticorpi anti-UreG au arătat o reducere semnificativă a capacității de a se lega și fuziona cu ovocitele într-un test de fertilitate in vitro, comparativ cu spermatozoizii netratați din grupul de control.

Concluzii

Controversele legate de rolul *Ureaplasma spp.* în dezvoltarea infecțiilor tractului genito-urinar sunt susținute de tot mai multe dovezi, care sugerează că aceste bacterii, în special *U. urealyticum*, au o pondere semnificativă în cadrul infecțiilor asociate cu infertilitatea masculină, în anumite condiții specifice. Deși *Ureaplasma spp.* nu constituie o cauză primară a infecțiilor tractului urogenital, acest lucru nu exclude faptul că poate contribui la cazurile clasificate în prezent drept idiopatice, iar pacienții respectivi merită o atenție sporită și un management corespunzător.

În baza dovezilor prezentate, se poate concluziona că influența *Ureaplasma spp.* asupra infertilității

masculine este comparabilă cu cea observată în cazurile de uretrită nongonococică. Totuși, spre deosebire de UNG, sunt necesare cercetări suplimentare pentru a evalua efectul titrului bacterian. Studiile au fost limitate de lipsa diferențierii speciilor, însă atât cercetările ce prezintă asocierea dintre infertilitate și infecții, cât și cele care descriu mecanisme fiziopatologice, sugerează că *U. urealyticum* este specia predominantă din cadrul *Ureaplasma spp.* asociată cu infertilitatea masculină. Mai mult, anumiți indicatori convenționali ai infertilității pot să nu identifice *Ureaplasma spp.* ca agenți cauzali ai infertilității masculine.

Declarație de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Bibliografie:

1. BEETON, M. L., PAYNE, M. S., & JONES, L. The Role of *Ureaplasma spp.* in the Development of Nongonococcal Urethritis and Infertility among Men. In: *Clinical microbiology reviews*. 2019, 32(4), e00137-18. <https://doi.org/10.1128/cmr.00137-18>
2. RANE, V.S., FAIRLEY, C.K., WEERAKOON, A., et al. Characteristics of Acute Nongonococcal Urethritis in Men Differ by Sexual Preference. In: *Journal of Clinical Microbiology*. 2014;52(8):2971-2976. <https://doi.org/10.1128/JCM.00899-14>
3. DEGUCHI, T., YOSHIDA, T., MIYAZAWA, T., et al. Association of *Ureaplasma urealyticum* (biovar 2) with nongonococcal urethritis. In: *Sexually transmitted diseases*. 2004;31(3):192-195. <https://doi.org/10.1097/01.olq.0000114653.26951.71>
4. TOTTEN, P. A., SCHWARTZ, M. A., SJÖSTRÖM, K. E., et al. Association of *Mycoplasma genitalium* with nongonococcal urethritis in heterosexual men. In: *Journal of Infectious Diseases*. 2001;183(2):269-276. <https://doi.org/10.1086/317942>
5. PARK H, LEE G. Roles of *Ureaplasma* Species in Idiopathic Chronic Prostatitis: A Case-Control Study. In: *The World Journal of Men's Health*. 2019;37(3):355-363. <https://doi.org/10.5534/wjmh.180081>
6. TURAN, D. B., GÜMÜŞ, D., & YÜKSEK, F. K. The Evaluation of Urethritis in Men Caused by *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, and *Mycoplasma hominis*: Ten-year Retrospective Data from Turkey. In: *Bezmîâlem Science*. 2022;10(1):62-67. doi:10.14235/BAS.GALE-NOS.2021.5467
7. Khosropour, C. M., et al. Efficacy of standard therapies against *Ureaplasma* species and persistence among men with non-gonococcal urethritis enrolled in a randomised controlled trial. In: *Sexually transmitted infections*. 2015;91(5):308-313. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2014-051859>
8. WAITES K.B., XIAO L., PARALANOV V., et al. Molecular methods for the detection of *Mycoplasma* and *ureaplasma* infections in humans: a paper from the 2011 William Beaumont Hospital Symposium on molecular pathology. In: *The Journal of molecular diagnostics : JMD*. 2012;14(5):437-450. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2012.06.001>

9. VISCARDI RM. Ureaplasma species: Role in Neonatal Morbidities and Outcomes. In: *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2013;99(1):F87. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2012-303351>
10. DEGUCHI, T., SHIMADA, Y., HORIE, K., et al. Bacterial loads of Ureaplasma parvum contribute to the development of inflammatory responses in the male urethra. In: *International Journal of STD and AIDS*. 2015;26(14):1035-1039. https://doi.org/10.1177/0956462414565796/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_0956462414565796-FIG1.JPEG
11. ZHANG, N., WANG, R., LI, X., et al. Are Ureaplasma spp. a cause of nongonococcal urethritis? A systematic review and meta-analysis. In: *PloS one*. 2014, 9(12), e113771. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113771>
12. KAMIYA, Y., SHIMADA, Y., ITO, S., et al. Analysis of the quinolone-resistance determining region of the gyrA gene and the analogous region of the parC gene in Ureaplasma parvum and Ureaplasma urealyticum detected in first-void urine of men with non-gonococcal urethritis. In: *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2013;68(2):480-482. <https://doi.org/10.1093/jac/dks417>
13. LIU, K. S., MAO, X. D., PAN, F., & AN, R. F. Effect and mechanisms of reproductive tract infection on oxidative stress parameters, sperm DNA fragmentation, and semen quality in infertile males. In: *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2021;19(1):1-12. <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00781-6>
14. LE, M. T., NGUYEN, D. N., NGUYEN, H. B., et al. Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma genitalium detection and sperm quality: A cross-sectional study in Vietnam. In: *International Journal of Reproductive Biomedicine*. 2022;20(3):185. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v20i3.10710>
15. HUANG C., ZHU HL, XU K.R., et al. Mycoplasma and ureaplasma infection and male infertility: a systematic review and meta-analysis. In: *Andrology*. 2015;3(5):809-816. <https://doi.org/10.1111/andr.12078>
16. AHMADI, K., MOOSAVIAN, M., MARDANEH, J., et al. Prevalence of Chlamydia trachomatis, Ureaplasma parvum and Mycoplasma genitalium in Infertile Couples and the Effect on Semen Parameters. In: *Ethiopian Journal of Health Sciences*. 2023;33(1):133-142. <https://doi.org/10.4314/EJHS.V33I1.17>
17. ZHOU, Y. H., MA, H. X., SHI, X. X., & LIU, Y. Ureaplasma spp. in male infertility and its relationship with semen quality and seminal plasma components. In: *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2018;51(6):778-783. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2016.09.004>
18. FODE, M., FUSCO, F., LIPSHULTZ, L., & WEIDNER, W. Sexually Transmitted Disease and Male Infertility: A Systematic Review. In: *European Urology Focus*. 2016;2(4):383-393. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2016.08.002>
19. ZEIGHAMI, H., PEERAYEH, S. N., YAZDI, R. S., & SO-ROURI, R. Prevalence of Ureaplasma urealyticum and Ureaplasma parvum in semen of infertile and healthy men. In: *International Journal of STD and AIDS*. 2009;20(6):387-390. <https://doi.org/10.1258/ijsa.2008.008334>
20. PAIRA, D. A., MOLINA, G., TISSERA, A. D., et al. Results from a large cross-sectional study assessing Chlamydia trachomatis, Ureaplasma spp. and Mycoplasma hominis urogenital infections in patients with primary infertility. In: *Scientific Reports* 2021 11:1. 2021;11(1):1-8. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93318-1>
21. POTTS J.M., SHARMA R., PASQUALOTTO F., et al. Association of ureaplasma urealyticum with abnormal reactive oxygen species levels and absence of leukocytospermia. In: *The Journal of Urology*. 2000;163(6):1775-1778. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)67540-4](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)67540-4)
22. CUI, D., HAN, G., SHANG, Y., et al, Antisperm antibodies in infertile men and their effect on semen parameters: a systematic review and meta-analysis. In: *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2015;444:29-36. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.01.033>
23. AITKEN, R. J., DREVET, J. R., MOAZAMIAN, A., & GHARAGOZLOO, P. Male Infertility and Oxidative Stress: A Focus on the Underlying Mechanisms. In: *Antioxidants* 2022, Vol 11, Page 306. 2022;11(2):306. <https://doi.org/10.3390/antiox11020306>
24. ITO, S., TSUCHIYA, T., YASUDA, M., et al. Prevalence of genital mycoplasmas and ureaplasmas in men younger than 40 years-of-age with acute epididymitis. In: *International Journal of Urology*. 2012;19(3):234-238. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2011.02917.x>
25. DEGHAN, A., POURMAND, M. R., SALIMI, V., et al. The effects of Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis, and Ureaplasma urealyticum loads on semen quality: Detection and quantitative analysis. In: *Microbial Pathogenesis*. 2022;169:105676. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2022.105676>
26. XIANCHUN F., JUN F., ZHIJUN D., MINGYUN H. Effects of Ureaplasma urealyticum infection on semen quality and sperm morphology. In: *Frontiers in Endocrinology*. 2023, 14:1113130. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2023.1113130/BIBTEX>

Iurie Arian, asistent universitar,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +37368366658,
e-mail: arian_iurie@yahoo.com