

©С. В. Хміль^{1,2}, О. Ю. Майорова^{1,3}, М. С. Хміль^{1,2}, І. В. Чорна¹

¹Медичний центр «Клініка професора С. Хміля»

²Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

³Тернопільський національний педагогічний університет імені Володимира Гнатюка

ВПЛИВ COVID-19 НА РЕПРОДУКТИВНУ ФУНКЦІЮ ЧОЛОВІКІВ

Мета дослідження – вивчити зміни спермограми чоловіків, які перехворіли на COVID-19.

Матеріали та методи. Обстежено 46 чоловіків віком 20–60 років. Враховували показники спермограми до хвороби, через 14–30 та 60–90 днів після хвороби. Визначення цих показників проводили за методичними рекомендаціями «Лабораторне дослідження еякуляту», складеними відповідно до Керівництва Всесвітньої організації охорони здоров'я із дослідження та обробки еякуляту людини (1999).

Результати дослідження та їх обговорення. Через 14–30 днів після хвороби виявлено зменшення концентрації та загальної кількості сперматозоїдів, загальної рухливості сперматозоїдів, живих та морфологічно нормальних сперматозоїдів. Через 60–90 днів після перенесення COVID-19 показники спермограми покращувалися. Якісне та кількісне погіршення еякуляту відмічали у чоловіків 20–40-річного віку; у пацієнтів 40–60-річного віку змін у показниках спермограми не виявлено.

Висновки. Перенесення COVID-19 негативно впливає на якісні та кількісні параметри еякуляту, однак через 2–3 місяці ці показники покращуються. Погіршення показників спостерігали лише у чоловіків 20–40-річного віку, тоді як у старших пацієнтів (40–60 років) таких змін не виявлено.

Ключові слова: COVID-19; репродуктивна функція чоловіків; еякулят; показники спермограми.

ВЛИЯНИЕ COVID-19 НА РЕПРОДУКТИВНУ ФУНКЦИЮ МУЖЧИН

Цель исследования – изучить изменения спермограммы мужчин, переболевших COVID-19.

Материалы и методы. Обследовано 46 мужчин в возрасте 20–60 лет. Учитывали показатели спермограммы до болезни, через 14–30 и 60–90 дней после болезни. Определение этих показателей проводилось по методическим рекомендациям «Лабораторное исследование эякулята», составленным согласно Руководству Всемирной организации здравоохранения по исследованию и обработке эякулята человека (1999).

Результаты исследования и их обсуждение. Через 14–30 дней после болезни выявлено уменьшение концентрации и общего количества сперматозоидов, общей подвижности сперматозоидов, живых и морфологически нормальных сперматозоидов. Через 60–90 дней после COVID-19 показатели спермограммы улучшались. Качественное и количественное ухудшение эякулята отмечалось у мужчин 20–40-летнего возраста; у пациентов 40–60-летнего возраста изменений в показателях спермограммы не обнаружено.

Выводы. COVID-19 отрицательно влияет на качественные и количественные параметры эякулята, однако через 2–3 месяца эти показатели улучшаются. Ухудшение показателей наблюдалось только у мужчин 20–40-летнего возраста, тогда как у старших пациентов (40–60 лет) таких изменений не выявлено.

Ключевые слова: COVID-19; репродуктивная функция мужчин; эякулят; показатели спермограммы.

EFFECT OF COVID-19 ON MEN'S REPRODUCTIVE FUNCTION

The aim of the study – to analyze the changes in spermogram of men who became ill with COVID-19.

Materials and Methods. 46 men aged 20–60 were examined. Spermogram parameters before the disease, 14–30 and 60–90 days after the disease were determined. These indicators were determined according to the guidelines of the "Laboratory study of ejaculate", compiled in accordance with the Guidelines of the World Health Organization for the study and treatment of human ejaculate (1999).

Results and Discussion. 14–30 days after the disease, a decrease in the concentration and total number of sperm, total sperm motility, living and morphologically normal spermatozoa was detected. 60–90 days after COVID-19 transfer, sperm counts improved. Qualitative and quantitative deterioration of ejaculate was observed in men aged 20–40; in patients aged 40–60, no changes in sperm counts were detected.

Conclusions. Transfer of COVID-19 adversely affects the qualitative and quantitative parameters of ejaculate, but after 2–3 months these indicators improved. Deterioration was observed only in men aged 20–40 years, while in older patients (40–60 years) no such changes were detected.

Key words: COVID-19; male reproductive function; ejaculate; spermogram parameters.

ВСТУП. Одним із відомих ускладнень COVID-19 є поліорганна недостатність, із якою пов'язана найвища летальність серед госпіталізованих пацієнтів [1]. Перші дані, отримані китайськими вченими, свідчили, що найвищий ризик смертності пов'язаний з ураженням SARS-CoV-2 міокарда, що корелює з підвищенням у сироватці крові

рівня тропоніну Т. Ураження органів та систем пов'язано з експресією SARS-CoV-2 до рецепторів ангіотензинперетворювального ферменту (ACE-2) на мембрані клітин-мішеней [2]. Фермент ACE-2 найбільше експресується в легенях, нирках, клітинах серця, шлунково-кишковому тракті, сечовому міхурі та яєчках [3]. В основному ACE-2

експресується в сперматогоніях, клітинах Лейдінга та клітинах Сертолі, тоді як сперматоцити та сперматиди мають дуже низьку експресію [4]. Саме тому багатьма вченими висунуто думку про негативний вплив COVID-19 на репродуктивну функцію чоловіків та про те, що яєчка можуть бути резервуаром захворювання.

У спеціалізованій літературі накопичено багато доказів уразливості органів чоловічої репродуктивної системи до вірусних інфекцій. На відміну від бактеріальних інфекцій, які зазвичай уражають допоміжні залози і придаток яєчка, вірус, циркулюючи в крові, в основному негативно діє на структури яєчка і, передусім, на сперматогенез [5–7].

Як і під час грипу, для пацієнтів із COVID-19 характерне підвищення температури тіла, яке може негативно вплинути на формування сперматозоїдів. Гарячкові хвороби впливають на параметри сперми [8]: загальна кількість та відсоток рухливих сперматозоїдів значно зменшуються на 15-й та 37-й день після лихоманки, через кілька тижнів повертаються до норми [8]. Крім того, після лихоманки відмічається збільшення рівня фрагментації ДНК та зміна складу ядерного білка еякульованих сперматозоїдів [9].

Holtmann N. зі співавт. (2020) відмітили, що у пацієнтів, які перенесли Covid-19 із легкими симптомами без госпіталізації, не зафіксовано погіршення якісних показників еякуляту. Разом з тим, у чоловіків зі складнішим перебігом захворювання відмічали погіршення як якісних, так і кількісних характеристик: концентрація сперматозоїдів, загальна кількість сперматозоїдів в еякуляті, загальна кількість активно рухливих та рухливих сперматозоїдів.

На противагу висвітленим вище даним, Song C. і колеги (2020) за результатами ПЛР- та імуноферментного аналізів отримали докази відсутності COVID-19 у зразках сперми та тканин яєчок інфікованих чоловіків (n=13) на різних етапах перебігу захворювання. Це свідчить про те, що SARS-CoV-2 напряму не уражує тканини гонад навіть у гостру фазу хвороби [11].

На сьогодні єдиний прямий доказ впливу COVID-19 на репродуктивну функцію чоловіків доведено під час порівняння рівнів статевих гормонів (тестостерон (Т), лютеїнізуючий гормон (ЛГ) та фолікулостимулюючий гормон (ФСГ)) у чоловіків, які хворіли на COVID-19, та здорових (контроль). Рівень тестостерону не відрізнявся між двома групами, співвідношення тестостерону до лютеїнізуючого гормону і відношення фолікулостимулюючого гормону до лютеїнізуючого значно зменшилось у пацієнтів із COVID-19 [12]. Це може бути першим прямим доказом негативного впливу COVID-19 на здатність яєчок виробляти статеві гормони. Проте доречно провести аналіз сім'яної рідини хворих на COVID-19 для оцінки впливу (якщо такий є) на концентрацію сперматозоїдів, їх морфологію та рухливість.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – вивчити зміни спермограми чоловіків, які перехворіли на COVID-19.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Дослідження проводили у медичному центрі «Клініка професора С. Хміля». До уваги брали показники чоловіків, які звернулися у медичний центр щодо лікування безпліддя подружніх пар і перехворіли на COVID-19. Для проведення дослідження обстежено 46 чоловіків віком 20–60 років. Усі респонденти брали участь у дослідженні лише після підписання інфор-

мованої згоди. Під час виконання роботи дотримано етичних принципів щодо людей, які виступають суб'єктами дослідження, з урахуванням основних положень GCP ICH і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень, у яких людина виступає їх об'єктом (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, 2000, 2008), Конвенції Ради Європи про права людини й біомедицину (2007).

Основними показниками, які враховували під час дослідження, були: об'єм еякуляту, концентрація сперматозоїдів в 1 мл еякуляту та загальна кількість сперматозоїдів в еякуляті, рухливість сперматозоїдів (активно рухливі (а), рухливі (b), малорухливі (c), нерухомі (d)), морфологія сперматозоїдів, частка живих сперматозоїдів. Визначали показники спермограми до хвороби, через 14–30 та 60–90 днів після хвороби. Визначення цих показників проводили за методичними рекомендаціями «Лабораторне дослідження еякуляту», складеними відповідно до Керівництва Всесвітньої організації охорони здоров'я із дослідження та обробки еякуляту людини (1999) [13].

Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали за допомогою статистичного пакета програми SPSS 12.0 для Windows. Результати вимірювань представлено як середнє арифметичне \pm середнє квадратичне відхилення.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

У чоловіків, які перехворіли на COVID-19 і звернулися у медичний центр через 14–30 днів після хвороби, виявлено погіршення якісних та кількісних показників еякуляту (табл. 1). Єдиним показником, який не змінився і коливався у межах похибки, був об'єм еякуляту. Концентрація та загальна кількість сперматозоїдів зменшилися на 5,7 млн/мл та 22,6 млн/еякуляті відповідно.

Загальна рухливість сперматозоїдів знизилася на 7 %, при цьому найбільше зменшився відсоток активно рухливих сперматозоїдів (з 21,9 до 15,3 %). Показник малорухливих сперматозоїдів збільшився майже на 3,5 %, частка нерухомих сперматозоїдів – на 7 % (табл. 1). Відмічали зменшення частки живих сперматозоїдів на 14,2 %. Що стосується морфологічної будови сперматозоїдів, то погіршення було майже на 6 % (табл. 1).

Однак аналіз спермограм цих чоловіків через 60–90 днів після перенесення COVID-19 показав покращення результатів. Зокрема, частка рухливих сперматозоїдів збільшилася на 2–4 %; живих – на 6,5 %; морфологічно нормальних – на 2,6 %. Концентрація та загальна кількість сперматозоїдів збільшилися на 3 млн/мл та 12,7 млн/еякуляті відповідно (табл. 1). У загальному можна сказати, що за 2–3 місяці після хвороби якісні та кількісні показники еякуляту відновилися десь на 50 %, що вказує на оборотність негативного впливу COVID-19 на репродуктивну функцію чоловіків та подальше її відновлення до початкового стану.

Ми проаналізували, як впливає COVID-19 на показники спермограм чоловіків у віці 20–40 (рис. 1) та 40–60 років. У пацієнтів 20–40-річного віку після перенесення COVID-19 відмічали погіршення якісних та кількісних параметрів еякуляту (рис. 1). Найбільше хвороба вплинула на рухливість сперматозоїдів: частка прогресивно рухливих сперматозоїдів зменшилася на 9 %, а нерухомих збільшилася на 8 %. У пацієнтів 40–60-річного віку після перенесення COVID-19 змін у показниках спермограми не виявлено.

Таблиця 1. Зміни параметрів спермограми до і після перенесення COVID-19

Параметри спермограми	До хвороби COVID-19	Після перенесення хвороби COVID-19 (через 14–30 днів)	Після перенесення хвороби COVID-19 (через 60–90 днів)
Об'єм еякуляту, мл	2,6±1,3	2,3±1,5	2,5±0,9
Концентрація сперматозоїдів, млн/мл	31,5±1,6	25,8±1,5	28,8±1,7
Загальна кількість сперматозоїдів, млн	81,9±4,6	59,3±2,5	72,0±2,1
Рухливість загальна (a+b+c), %	55,1±1,5	48,1±1,3	52,4±1,4
Активно рухливі сперматозоїди (a), %	21,9±0,7	15,3±0,6	19,3±0,4
Рухливі (b), %	22,4±0,6	18,6±0,4	21,1±0,4
a+b, %	44,4±1,2	33,9±1,1	40,4±1,3
Малорухливі (c), %	10,8±0,5	14,2±0,9	12,0±0,3
Нерухомі (d), %	44,9±1,3	51,9±2,1	47,6±1,8
Морфологічно нормальні форми, %	22,2±0,4	16,4±0,5	19,0±0,5
Живі форми, %	72,8±1,8	58,6±1,7	65,1±1,8

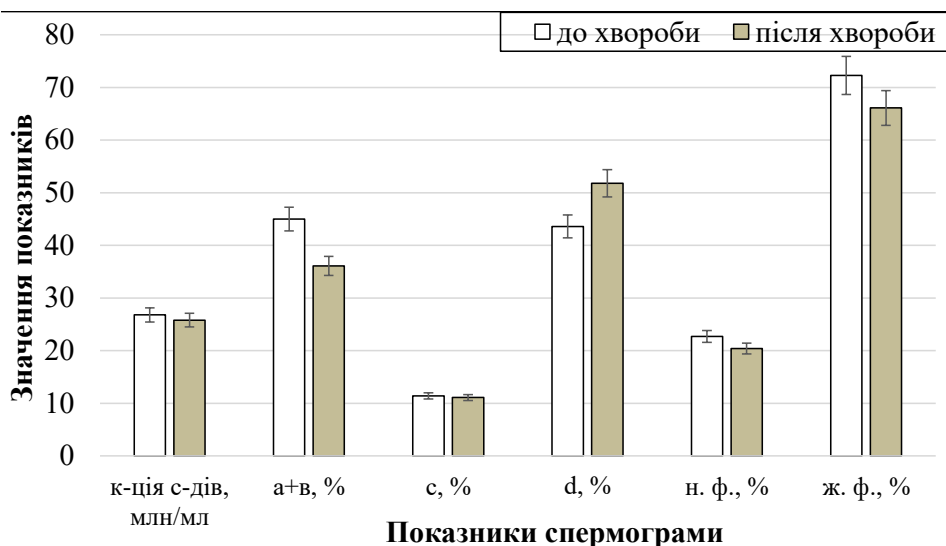


Рис. 1. Зміни показників спермограми у чоловіків 20–40-річного віку до та після перенесеного COVID-19: к-ція с-дів – концентрація сперматозоїдів в еякуляті, млн/мл; a+b – частка прогресивно рухливих сперматозоїдів, %; c – частка непрогресивно рухливих сперматозоїдів, %; d – частка нерухомих сперматозоїдів, %; н. ф. – морфологічно нормальні форми сперматозоїдів, %; ж. ф. – живі форми сперматозоїдів, %.

Отримані нами результати узгоджуються з дослідженнями Fan C. зі співавт. (2020), які вивчали віковий прояв швидкості експресії мРНК АСЕ-2. Найвище вираження ми зафіксували у пацієнтів 30-річного віку, а найнижче – у пацієнтів 60-річного віку. Це може свідчити про те, що молоді пацієнти чоловічої статі мають підвищений ризик пошкодження яєчок COVID-19, порівняно з пацієнтами старшого віку.

ВИСНОВКИ. Проведено дослідження впливу COVID-19 на показники спермограми чоловіків. Встановлено, що перенесення хвороби негативно впливає на якісні та кількісні параметри еякуляту, однак через 2–3 місяці

ці показники покращуються. Крім того, виявлено віковий прояв впливу COVID-19 на якість еякуляту: погіршення показників спостерігали лише у чоловіків 20–40-річного віку, тоді як у старших пацієнтів (40–60 років) таких змін не виявлено.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Представлене дослідження виконано вперше із залученням доволі невеликої кількості пацієнтів, а тому подальші дослідження є необхідними. Не менш важливим є питання вивчення ефективності використання препаратів із метою покращення якості еякуляту після перенесення COVID-19.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / W.-J. Guan, Z.-Y. Ni, Y. Hu [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382 (18). – P. 1708–1720.
2. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis / I. Hamming, W. Timens, M. L. C. Bulthuis [et al.] // *J. Pathol.* – 2004. – Vol. 203 (2). – P. 631–637.
3. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019nCoV infection / X. Zou, K. Chen, J. Zou [et al.] // *Front. Med.* – 2020. – Vol. 14 (2). – P. 185–192.
4. Wang Z. 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 / Z. Wang, X. Xu // *Cells.* – 2020. – Vol. 9 (4). – P. 920.
5. Histological and hormonal testicular function in oligo/azoospermic infertile men / M. C. Lardone, A. Piottante, R. Valdevenito [et al.] // *Andrologia.* – 2013. – Vol. 45 (6). – P. 379–385.
6. Gralinski L. E. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV / L. E. Gralinski, V. D. Menachery // *Viruses.* – 2020. – Vol. 12 (2). – P. 135.
7. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways /

- Y. Ding, L. He, Q. Zhang [et al.] // *J. Pathol.* – 2004. – Vol. 203 (2). – P. 622–630.
8. High risk of temporary alteration of semen parameters after recent acute febrile illness / M. Sergerie, R. Mieusset, F. Croute [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2007. – Vol. 88 (4). – P. 970.
9. Characteristics of human sperm chromatin structure following an episode of influenza and high fever: a case study / D. P. Evenson, L. K. Jost, M. Corzett, R. Balhorn // *J. Andrology.* – 2000. – Vol. 21 (5). – P. 739–746.
10. Assessment of SARSCoV-2 in human semen—a cohort study / N. Holtmann, P. Edimiris, M. Andree [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2020. – Vol. 114 (2). – P. 233–238.
11. Absence of 2019 Novel Coronavirus in Semen and Testes of COVID-19 Patients / C. Song, Y. Wang, W. Li [et al.] // *Biol. Reprod.* – 2020. – Vol. 103 (1). – P. 4–6.
12. Effect of SARS-CoV-2 infection upon male gonadal function: A single center-based study / L. Ma, W. Xie, D. Li [et al.] // *MedRxiv.* – 2020. – Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.03.21.20037267>.
13. WHO. Laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction (4th edn). Geneva: World Health Organization, Switzerland, 1999.
14. ACE2 expression in kidney and testis may cause kidney and testis damage after 2019-nCoV infection / C. Fan, K. Li, Y. Ding [et al.] // *Front. Med.* – 2020. – Available at: <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.563893>.

REFERENCES

1. Guan, W.J., Ni, Z.Y., Hu, Y., Liang, W.H., Ou, C.Q., He, J.X., ..., & Zhong, N.S. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.*, 382 (18), 1708-1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
2. Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M.L., Lely, A.T., Navis, G., & van Goor, H. (2004). Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.*, 203 (2), 631-637. DOI: 10.1002/path.1570.
3. Zou, X., Chen, K., Zou, J., Han, P., Hao, J., & Han, Z. (2020). Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019nCoV infection. *Front. Med.*, 14 (2), 185-192. DOI: 10.1007/s11684-020-0754-0.
4. Wang, Z., & Xu, X. (2020). 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*, 9 (4), 920. DOI: 10.3390/cells9040920.
5. Lardone, M.C., Piottante, A., Valdevenito, R., Ebersperger, M., & Castro, A. (2013). Histological and hormonal testicular function in oligo/azoospermic infertile men. *Andrologia*, 45 (6), 379-385. DOI: 10.1111/and.12026.
6. Gralinski, L.E., & Menachery, V.D. (2020). Return of the coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses*, 12 (2), 135. DOI: 10.3390/v12020135.
7. Ding, Y., He, L., Zhang, Q., Huang, Z., & Che, X. (2004). Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J. Pathol.*, 203 (2), 622-630. DOI: 10.1002/path.1560.

8. Sergerie, M., Mieusset, R., Croute, F., Daudin, M., & Bujan, L. (2007). High risk of temporary alteration of semen parameters after recent acute febrile illness. *Fertil. Steril.*, 88 (4), 970. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.12.045.
9. Evenson, D.P., Jost, L.K., Corzett, M., & Balhorn, R. (2000). Characteristics of human sperm chromatin structure following an episode of influenza and high fever: a case study. *J. Andrology*, 21 (5), 739-746. DOI: 10.1002/j.1939-4640.2000.tb02142.x.
10. Holtmann, N., Edimiris, P., Andree, M., Doehmen, C., Baston-Buest, D., Adams, O., ..., & Bielfeld, A.P. (2020). Assessment of SARS-CoV-2 in human semen—a cohort study. *Fertil. Steril.*, 114 (2), 233-238. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.05.028.
11. Song, C., Wang, Y., Li, W., Hu, B., Chen, G., Xia, P., ..., & Liu, Y. (2020). Absence of 2019 Novel Coronavirus in Semen and Testes of COVID-19 Patients. *Biol. Reprod.*, 103 (1), 4-6. DOI: 10.1093/biolre/iaaa050.
12. Ma, L., Xie, W., Li, D., Shi, L., Mao, Y., Xiong, Y., ..., & Zhang, M. (2020). Effect of SARS-CoV-2 infection upon male gonadal function: a single center-based study. *MedRxiv*, 14. DOI: 10.1101/2020.03.21.20037267.
13. WHO. (1999). Laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction (4th edn). Geneva: World Health Organization, Switzerland.
14. Fan, C., Li, K., Ding, Y., Lu, W., & Wang, J. (2020). ACE2 expression in kidney and testis may cause kidney and testis damage after 2019-nCoV infection. *Front. Med.* Retrieved from: <https://doi.org/10.1101/2020.02.12.20022418>.

Отримано 18.10.21

Прийнято до друку 17.11.21

Електронна адреса для листування: klinika_khmail@ukr.net