

Аналіз сперміологічних досліджень після перенесеного COVID-19

О. С. Федорук¹, К. А. Владиченко¹, В. І. Зайцев¹, І. І. Ілюк¹, В. О. Юзько²

¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

²Медичний центр лікування безпліддя, м. Чернівці

Вірус SARS-CoV-2 здатний пошкоджувати гематотестикулярний бар'єр та ушкоджувати тканини яєчка і придатку яєчка. Синдром вивільнення цитокінів внаслідок COVID-19 може призводити до супресії гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної вісі, порушення цілісності гематотестикулярного бар'єра, лейкоцитарної інфільтрації тканини яєчка, пошкодження гермінативних клітин. Біохімічні процеси при важкому перебігу COVID-19 супроводжуються системним оксидативним стресом, що негативно впливає на чоловічу репродуктивну систему.

Мета дослідження: аналіз впливу COVID-19 на результати сперміологічного дослідження.

Матеріали та методи. Проведено аналіз результатів обстеження 160 чоловіків. Середній вік чоловіків, яких включено в дослідження, становив 32,53±8,22 року. Пацієнтів, у яких виявлено інфекції статевих систем, було виключено з дослідження. Сперміологічне дослідження проводили до та після перенесеного COVID-19.

Результати. У чоловіків, які звернулись до лікаря самостійно зі скаргами на відсутність вагітності у дружини протягом року, зафіксовано субфертильний стан. На початку обстеження з приводу субфертильного стану у всіх пацієнтів діагностовано лабораторно підтверджений COVID-19. Більшість чоловіків мали легкий ступень перебігу COVID-19 – 113 (70,62%), середній – 45 (28,13%), важкий – 2 (1,25%) пацієнта.

Повторну спермограму пацієнтам проводили через 3 міс після одужання від COVID-19. Найбільш значущим у спермограмах після COVID-19 було вірогідне збільшення в'язкості та часу розрідження, а також тенденція до зменшення відсотка активно рухомих сперматозоїдів.

Висновки. Найбільш значущими змінами у спермограмах після перенесеного COVID-19 є підвищення в'язкості та часу розрідження еякуляту вище референтних значень, що інтерпретувалось як набута віскозопатія після COVID-19. На сьогодні вплив вірусу SARS-CoV-2 на чоловіче репродуктивне здоров'я остаточно не з'ясований та потребує подальших поглиблених досліджень.

Ключові слова: спермограма, чоловіча фертильність, COVID-19.

Analysis of spermiology research after passing COVID-19

O. S. Fedoruk, K. A. Vladychenko, V. I. Zaitsev, I. I. Iluk, V. O. Yuzko

The SARS-CoV-2 virus is able to damage the blood-testicular barrier and testicular and epididymal tissues. Cytokine release syndrome due to COVID-19 can lead to suppression of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, disorders of the blood-testicular barrier integrity, leukocyte infiltration of testicular tissue, and damage of germ cells. Biochemical processes during a severe course of COVID-19 are accompanied by systemic oxidative stress, which negatively affects the male reproductive system.

The objective: to analyze the impact of COVID-19 on the results of spermiological study.

Materials and methods. 160 men were examined. The average age of the men included in the study was 32.53±8.22 years. Patients with genital tract infections were excluded from the study. Spermiological research was carried out before and after COVID-19 disease.

Results. Subfertility was diagnosed in men who were examined with complaints about the absence of pregnancy in their wives during the year. At the beginning of the examination for subfertility, all patients were diagnosed with laboratory-confirmed COVID-19. Most of the men had a mild course of COVID-19 – 113 (70.62%) patients, moderate one – 45 (28.13%), severe – 2 (1.25%).

A repeat spermogram was performed for patients in 3 months after recovery from COVID-19. Most significant markers in spermograms after COVID-19 was a probable increase in viscosity and dilution time, as well as a tendency to decrease the percentage of actively moving spermatozoa.

Conclusions. The most significant changes in spermograms after COVID-19 disease are increased viscosity and dilution time of ejaculate above the reference values, which was interpreted as acquired viscopathy after COVID-19.

To date, the impact of the SARS-CoV-2 virus on male reproductive health has not been definitively studied and requires further in-depth research.

Keywords: spermogram, male fertility, COVID-19.

Клінічні дані свідчать про те, що захворювання на COVID-19 спричинює широкий спектр пошкоджень різних органів і систем. Результати дослідження демонструють, що вірус SARS-CoV-2 здатний спричиняти порушення в роботі гематотестикулярного бар'єра та пошкоджувати тканини і придаток

яєчка [1–5]. Це відбувається внаслідок цитокінового шторму, за наявності якого виникає супресія гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної вісі, порушення цілісності гематотестикулярного бар'єра, лейкоцитарна інфільтрація тканини яєчка, пошкодження гермінативних клітин [6–10].

Підвищення температури тіла, яке супроводжує COVID-19, призводить до пригнічення сперматогенезу і підвищення ризику виникнення анеуплоїдії [11–13]. Однією з патогенетичних особливостей впливу вірусу SARS-CoV-2 є нейротропність вірусу та здатність порушувати гормональну регуляцію сперматогенезу внаслідок розвитку транзитного гіпонадотропного гіпогонадизму [14–16].

Встановлено, що в клітинах Лейдига, Сертолі і клітинах сім'яних каналців спостерігається значна кількість білків-рецепторів ACE2, TMPRSS2, які можуть бути входними воротами для SARS-CoV-2 і спричинювати ураження тканини яєчок із порушенням їхнього морфофункціонального стану [17–21]. Неконтрольована запальна реакція при важкому перебігу COVID-19 супроводжується системним оксидативним стресом, що чинить значний негативний вплив на чоловічу фертильність [22–26].

Результати досліджень щодо наявності вірусу SARS-CoV-2 у спермі хворих на COVID-19 досить суперечливі. У дослідженнях проводилось тестування сперми на SARS-CoV-2 у 38 чоловіків, які були хворі на COVID-19. Результати тестів сперми демонструють, що 6 (15,8%) пацієнтів позитивні результати сперми на SARS-CoV-2, зокрема 4 (26,7%) із 15 пацієнтів, які перебували в гострій стадії інфекції, і 2 (8,7%) із 23 реконвалесцентів [11]. У дослідженні F. Рап та співавторів вірус не був виявлений у 34 зразках сперми пацієнтів із COVID-19, обстежених у середньому через 31 день (від 8 до 40) від початку хвороби [15].

Важливою є оцінка та дослідження впливу вірусу SARS-CoV-2 на репродуктивне здоров'я чоловіків, позаяк це дозволить більш глибоко розуміти патологічні процеси, проводити адекватне лікування та є важливим для демографічної безпеки.

Мета дослідження: визначення впливу COVID-19 на результати сперміологічного дослідження.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На базі Медичного центру лікування безпліддя (м. Чернівці) проведено аналіз результатів обстеження 160 чоловіків. Спермограми досліджувались згідно з рекомендаціями ВООЗ 2000 р. за допомогою інвертованого мікроскопа Olympus CKX41 у камері Маклера. Усі пацієнти – чоловіки, які прийшли на обстеження самостійно зі скаргами на відсутність вагітності у дружини протягом року. Сперміологічне дослідження в обох групах проводили до та після перенесеного COVID-19.

Статистичне оброблення даних проводили за допомогою програми «STATISTICA» v.12.0 (Stat Soft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік чоловіків, яких включено в дослідження, становив 32,53±8,22 року. Початковий контроль здійснено у чоловіків, які звернулись на обстеження самостійно зі скаргами на відсутність вагітності у дружини протягом року. Клінічно цей стан розцінювався як субфертильний.

Під час статистичного оброблення показників виявлено загальну тенденцію до астенотератозооспермії

легкого ступеня. При збільшенні концентрації лейкоцитів в еякуляті проводили обстеження щодо наявності інфекцій, які передаються статевим шляхом, та запальних захворювань статевої системи. Пацієнтів (14 чоловіків), у яких виявлено інфекції статевої системи, було виключено з дослідження. Тому середньостатистичне збільшення рівня лейкоцитів ми не пов'язуємо із запальними захворюваннями статевої системи.

На початку обстеження з приводу субфертильного стану у всіх пацієнтів діагностовано лабораторно підтверджений COVID-19. Більшість чоловіків мали легкий ступень COVID-19 (113 пацієнтів – 70,62%), середній (45 пацієнтів – 28,13%) та важкий – всього 2 (1,25%) чоловіка.

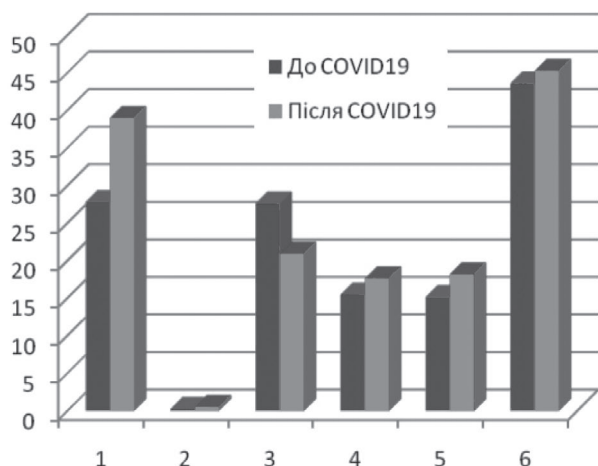
Повторну спермограму проводили через 3 міс після одужання від COVID-19. Найбільш значущими змінами у спермограмах після COVID-19 стало вірогідне збільшення в'язкості (на 72,8%) та часу розрідження (на 33,1%), а також тенденція до зменшення відсотка активно рухомих сперматозоїдів (на 24,5%) (таблиця). Одночасно зі зниженням відсотка сперматозоїдів категорії А та нормальних форм сперматозоїдів встановлено тенденцію до збільшення відсотка сперматозоїдів категорії В, С, D (рисунок).

Підвищення в'язкості та часу розрідження еякуляту вище референтних значень інтерпретувалось як набута віскозопатія після COVID-19. Провести поглиблене дослідження патогенетичних факторів віскозо-

Порівняння між показниками спермограми до та після COVID-19

Показник	До перенесеного COVID-19, n=160	Після перенесеного COVID-19, n=160
Час розрідження, хв	27,07±4,64	39,96±5,60 p<0,05
В'язкість, см	0,25±0,19	0,92±0,24 p<0,05
Об'єм, мл	3,50±1,41	3,24±1,23
Кількість сперматозоїдів в 1 мл еякуляту, млн	29,63±16,92	24,95±18,05
Кількість сперматозоїдів в еякуляті, млн	87,69±56,90	79,41±58,12
Категорія А (рух швидкий, прямолінійний), %	27,57±14,01	20,93±9,05
Категорія В (рух повільний прямолінійний), %	15,45±8,67	17,61±9,16
Категорія С (рух непрямолінійний), %	15,13±9,77	18,17±11,15
Категорія D (нерухомі сперматозоїди), %	43,56±19,36	45,26±18,78
Лейкоцити, у п.з.	4,73±11,82	5,23±12,02
Сперматозоїди з нормальною будовою, %	29,03±13,07	28,54±12,73
Патологічні сперматозоїди, %	70,96±13,07	71,95±13,61

Примітки: n – число спостережень, p – ступінь вірогідності.



Порівняння між показниками спермограми до та після COVID-19 (1 – час розрідження, хв; 2 – в'язкість, см; 3 – сперматозоїди категорії А, %; 4 – сперматозоїди категорії В, %; 5 – сперматозоїди категорії С, %; 6 – сперматозоїди категорії А, %, n=160)

патії не дозволив рівень лабораторії. Висунуто гіпотезу, що ураження вірусом SARS-CoV-2 органів статеві системи чоловіків спричинює розвиток ферментопатії.

Отже, за відсутності клінічних ознак ураження статеві системи під час захворювання на COVID-19 у постморбідний період спостерігається тенденція до суттєвих змін показників спермограм. На сьогодні вплив вірусу SARS-CoV-2 на чоловіче репродуктивне здоров'я остаточно не з'ясовано та потребує подальших поглиблених досліджень.

ВИСНОВКИ

1. Визначено, що найбільш значущими змінами у спермограмах після COVID-19 є вірогідне збільшення в'язкості (на 72,8%), часу розрідження (на 33,1%) та тенденція до зменшення відсотка активно рухомих сперматозоїдів (на 24,5%).

2. Підвищення в'язкості та часу розрідження еякуляту вище референтних значень інтерпретувалось як набута віскозопатія після COVID-19.

3. На сьогодні вплив вірусу SARS-CoV-2 на чоловіче репродуктивне здоров'я остаточно не з'ясований та потребує подальших поглиблених досліджень.

Відомості про авторів

Федорук Олександр Степанович – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра урології та нейрохірургії, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці
ORCID: 0000-0001-8816-3418

Владиченко Костянтин Анатолійович – канд. мед. наук, асистент, кафедра урології та нейрохірургії, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці; тел.: (050) 664-31-66. *E-mail: vladychenko@meta.ua*
ORCID: 0000-0001-5523-8735

Зайцев Валерій Іванович – д-р мед. наук, проф., кафедра урології та нейрохірургії, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці
ORCID: 0000-0001-6847-1835.

Ілюк Ірина Іванівна – канд. мед. наук, доцент, кафедра урології та нейрохірургії, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці
ORCID: 0000-0002-0270-8294

Юзько Вікторія Олександрівна – лікар-гінеколог, Медичний центр лікування безпліддя м. Чернівці
ORCID: 0000-0003-2793-8851

Information about the authors

Fedoruk Oleksandr S. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Urology and Neurosurgery, Bukovynian State Medical University, Chernivtsi
ORCID: 0000-0001-8816-3418

Vladychenko Kostiantyn A. – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Urology and Neurosurgery, Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, tel.: (050) 664-31-66. *E-mail: vladychenko@meta.ua*
ORCID: 0000-0001-5523-8735

Zaitsev Valerii I. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Urology and Neurosurgery, Bukovynian State Medical University, Chernivtsi
ORCID: 0000-0001-6847-1835

Ilyuk Iruna I. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Urology and Neurosurgery, Bukovynian State Medical University, Chernivtsi
ORCID: 0000-0002-0270-8294

Yuzko Victoria O. – MD, Gynecologist, Medical Center for Infertility Treatment, Chernivtsi
ORCID: 0000-0003-2793-8851

ПОСИЛАННЯ

1. Abdolrazzaghejad A, Miraj S. Can Coronavirus Disease 2019 Effect on Human Reproduction? *Adv Biomed Res.* 2022;11:55. doi: 10.4103/abr.abr_236_21.
2. Ata B, Vermeulen N, Mocanu E, Gianaroli L, Lundin K, Rautakallio-Hokkanen S, et al. SARS-CoV-2, fertility and assisted reproduction. *Hum Reprod Update.* 2022;dmac037. doi: 10.1093/humupd/dmac037.
3. Bechmann N, Maccio U, Kotb R, Dweik RA, Cherfane M, Moch H, et al. COVID-19 Infections in Gonads: Consequences on Fertility? *Horm Metab Res.* 2022;54(8):549-55. doi: 10.1055/a-1891-6621.
4. Edenfield RC, Easley CA 4th. Implications of testicular ACE2 and the renin-angiotensin system for SARS-CoV-2 on testis function. *Nat Rev Urol.* 2022;19(2):116-27. doi: 10.1038/s41585-021-00542-5.
5. Gacci M, Coppi M, Baldi E, Sebastianelli A, Zaccaro C, Morselli S, et al. Semen impairment and occurrence of SARS-CoV-2 virus in semen after recovery from COVID-19. *Hum Reprod.* 2021;36(6):1520-9. doi: 10.1093/humrep/deab026.
6. Haghpanah A, Masjedi F, Alborzi S, Hosseinpour A, Dehghani A, Malekmakan L, et al. Potential mechanisms of SARS-

- CoV-2 action on male gonadal function and fertility: Current status and future prospects. *Androl.* 2021;53(1):e13883. doi: 10.1111/andr.13883.
7. Hallak J, Teixeira TA, Bernardes FS, Carneiro F, Duarte SAS, Pariz JR, et al. SARS-CoV-2 and its relationship with the genitourinary tract: Implications for male reproductive health in the context of COVID-19 pandemic. *Androl.* 2021;9(1):73-9. doi: 10.1111/andr.12896.
8. He Y, Wang J, Ren J, Zhao Y, Chen J, Chen X. Effect of COVID-19 on Male Reproductive System - A Systematic Review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:677701. doi: 10.3389/fendo.2021.677701.
9. Khalili MA, Leisegang K, Majzoub A, Finelli R, Panner Selvam MK, Henkel R, et al. Male Fertility and the COVID-19 Pandemic: Systematic Review of the Literature. *World J Mens Health.* 2020;38(4):506-20. doi: 10.5534/wjmh.200134.
10. Legro RS. The COVID-19 pandemic and reproductive health. *Fertil Steril.* 2021;115(4):811-2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.02.003.
11. Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open.* 2020;3(5):e208292. doi: 10.1001/jama-networkopen.2020.8292.
12. Li R, Yin T, Fang F, Li Q, Chen J, Wang Y, et al. Potential risks of SARS-CoV-2 infection on reproductive health. *Reprod Biomed Online.* 2020;41(1):89-95. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.04.018.
13. Li X, Lu H, Li F, Zhang Q, Wang T, Qiang L, et al. Impacts of COVID-19 and SARS-CoV-2 on male reproductive function: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open.* 2022;12(1):e053051. doi: 10.1136/bmjopen-2021-053051.
14. Liang M, Tai W, Wang Y, Dai Y, Yao Y, Min J, et al. SARS-CoV-2 infection induces testicular injury in Rhesus macaque. *Viol Sin.* 2022;37(6):934-7. doi: 10.1016/j.virs.2022.10.008.
15. Liu X, Chen Y, Tang W, Zhang L, Chen W, Yan Z, et al. Single-cell transcriptome analysis of the novel coronavirus (SARS-CoV-2) associated gene ACE2 expression in normal and non-obstructive azoospermia (NOA) human male testes. *Sci China Life Sci.* 2020;63(7):1006-15. doi: 10.1007/s11427-020-1705-0.
16. Luddi A, Luongo FP, Dragoni F, Fiaschi L, Vicenti I, Lupetti P, et al. Cellular and Molecular Mechanisms of In Vivo and In Vitro SARS-CoV-2 Infection: A Lesson from Human Sperm. *Cells.* 2022;11(17):2631. doi: 10.3390/cells11172631.
17. Ma X, Guan C, Chen R, Wang Y, Feng S, Wang R, et al. Pathological and molecular examinations of postmortem testis biopsies reveal SARS-CoV-2 infection in the testis and spermatogenesis damage in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2021;18(2):487-9. doi: 10.1038/s41423-020-00604-5.
18. Massarotti C, Garolla A, Maccarini E, Scaruffi P, Stigliani S, Anserini P, et al. SARS-CoV-2 in the semen: Where does it come from? *Androl.* 2021;9(1):39-41. doi: 10.1111/andr.12839.
19. Patel DP, Punjani N, Guo J, Alukal JP, Li PS, Hotaling JM. The impact of SARS-CoV-2 and COVID-19 on male reproduction and men's health. *Fertil Steril.* 2021;115(4):813-23. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.033.
20. Sengupta P, Leisegang K, Agarwal A. The impact of COVID-19 on the male reproductive tract and fertility: A systematic review. *Arab J Urol.* 2021;19(3):423-36. doi: 10.1080/2090598X.2021.1955554.
21. Seymen CM. The other side of COVID-19 pandemic: Effects on male fertility. *J Med Virol.* 2021;93(3):1396-402. doi: 10.1002/jmv.26667.
22. Sheikhzadeh Hesari F, Hosseinzadeh SS, Asi Monadi Sardroud MA. Review of COVID-19 and male genital tract. *Androl.* 2021;53(1):e13914. doi: 10.1111/andr.13914.
23. Shen Q, Xiao X, Aierken A, Yue W, Wu X, Liao M, et al. 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):9472-7. doi: 10.1111/jcmm.15541.
24. Tian Y, Zhou LQ. Evaluating the impact of COVID-19 on male reproduction. *Reproduction.* 2021;161(2):R37-R44. doi: 10.1530/REP-20-0523.
25. Wang Z, Xu X. scRNA-seq Profiling of Human Testes Reveals the Presence of the ACE2 Receptor, A Target for SARS-CoV-2 Infection in Spermatogonia, Leydig and Sertoli Cells. *Cells.* 2020;9(4):920. doi: 10.3390/cells9040920.
26. Yao Y, Yuan X, Wu L, Guo N, Yin L, Li Y. COVID-19 and male reproduction: Current research and unknown factors. *Androl.* 2021;9(4):1027-37. doi: 10.1111/andr.12970.

Стаття надійшла до редакції 28.11.2022. – Дата першого рішення 05.12.2022. – Стаття подана до друку 02.01.2023