

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ COVID-19
НА МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СПЕРМЫ****И.А.Мельников, С.А.Салехов*, С.Н.Гайдуков**, Р.В.Безруков, М.Керималы кызы*******PATHOGENETIC FEATURES OF THE INFLUENCE OF COVID-19
ON MORPHOLOGICAL CHANGES OF SPERM****I.A.Melnikov, S.A.Salekhov*, S.N.Gaidukov**, R.V.Bezrukov, M.Karimaly kyzы******Институт репродуктивной медицины, Алматы, Республика Казахстан***Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, ssalekhov@mail.ru****Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет*****Клинический роддом №2, Бишкек, Киргизская Республика*

Проведено исследование изменение фертильности спермы у 73 мужчин, включенных в программу экстракорпорального оплодотворения, с предварительными показателями нормоспермии в зависимости от инфицирования во время карантина COVID-19. До карантина у всех участников исследования ПЦР-тест на наличие COVID-19 был отрицательным. При повторном исследовании, проведенном после карантина, при отрицательных результатах ПЦР-теста у 38 из 73 были выявлены Ig G, при отрицательных результатах на IgM к COVID-19. С учетом этого участников исследования разделили на 2 группы. В I группу вошли 35 мужчин, у которых при проведении ИФА-исследования (иммуноферментный анализ) в крови антитела к COVID-19 не были выявлены. Во II группу вошли 38 мужчин, у которых при повторном исследовании крови были выявлены Ig G к COVID-19. Учитывая, что у 4 из них после острого респираторного синдрома при COVID-19, осложненного дыхательной недостаточностью, отмечалась азооспермия, они не рассматривались. Сравнительный анализ показателей спермограммы после карантина показал, что во II группе на фоне общей тенденции к негативации исследуемых параметров спермы, определяющих ее фертильность, достоверно уменьшилось общее количество сперматозоидов в исследуемом материале ($P < 0,05$). Также достоверно уменьшилось количество прогрессивно-подвижных ($P < 0,05$) и общее количество подвижных сперматозоидов ($P < 0,05$) как по отношению к показателям до карантина, так и к результатам исследования спермограммы в I группе, интактной по COVID-19. Таким образом, инфицирование COVID-19 даже при бессимптомном или субклиническом исследовании, не требующем обращения за медицинской помощью, является патогенетически значимым фактором снижения фертильности мужчин. Целесообразно продолжить исследования в этом направлении.

Ключевые слова: фертильность спермы, инфицирование, субклиническая инфекция, COVID-19, SARS-COVID-19, олигозооспермия, астенозооспермия, азооспермия

Для цитирования: Мельников И.А., Салехов С.А., Гайдуков С.Н., Безруков Р.В., Керималы кызы М. Патогенетические особенности влияния COVID-19 на морфологические изменения спермы // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2021. №1(122). С.50-53. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1\(122\).50-53](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1(122).50-53).

A study was carried out on the change in sperm fertility in 73 men included in the in vitro fertilization program with preliminary indicators of normospermia depending on infection during COVID-19 quarantine. Prior to quarantine, all study participants had a PCR test for COVID-19 negative. When a second study was carried out after quarantine, with negative results of the PCR test, Ig G was detected in 38 of 73, with negative results for IgM to COVID-19. With this in mind, the study participants were divided into 2 groups. Group I included 35 men in whom antibodies to COVID-19 were not detected in the blood during the ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) test. Group II consisted of 38 men in whom Ig G to COVID-19 was detected upon repeated blood tests. Considering that 4 of them had azoospermia after acute respiratory syndrome with COVID-19 complicated by respiratory failure, they were not considered. Comparative analysis of spermogram indices after quarantine showed that in group II, against the background of a general tendency towards negative sperm parameters that determine its fertility, the total number of sperm in the test material ($P < 0.05$) significantly decreased, which, in combination with a significant decrease in progressively motile ($P < 0.05$) and the total number of motile spermatozoa ($P < 0.05$), both in relation to the indicators before quarantine and the results of sperm analysis in group I intact according to COVID-19. Thus, infection with COVID-19 even in an asymptomatic or subclinical study that does not require seeking medical attention, it is a pathogenetically significant factor in reducing male fertility. It is advisable to continue research in this direction. Further study of the issue is still required.

Keywords: sperm fertility, infection, subclinical infection, COVID-19, SARS-COVID-19, oligozoospermia, asthenozoospermia, azoospermia

For citation: Melnikov I.A., Salekhov S.A., Gaidukov S.N., Bezrukov R.V., Karimaly kyzы M. Pathogenetic features of the influence of COVID-19 on morphological changes of sperm // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2021. №1(122). P.50-53. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1\(122\).50-53](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1(122).50-53).

В 2020 г. пандемия COVID-19 явилась решающим фактором изменения образа жизни населения планеты. Человечество встретилось с глобальной угрозой как здоровью, так и жизни, что в значительной степени усугубилось прогрессивно нарастающим по интенсивности, спровоцированным истерией в средствах массовой информации психологическим стрессом [1].

Параллельно с этим появились публикации, пропагандирующие альтернативную точку зрения о патогенности вируса COVID-19 и его влиянии на здоровье человека, что в некоторых странах и регионах привело к массовому заражению и высокой летальности среди населения [1,2]. При этом основной причиной летальности стала дыхательная недостаточность, осложняющая острый респираторный дистресс синдром (SARS), обусловленный COVID-19 [1,3].

В то же время наряду с крайне тяжелым течением SARS-COVID-19 у значительной части населения отмечалось практически бессимптомное течение заболевания, при котором инфицированные не обращались за медицинской помощью.

Исходя из того, что почти в половине случаев бесплодного брака выявляют нарушение либо снижение фертильности спермы [4-6], основной акцент нашего исследования был сделан на изменении морфологии и фертильности спермы мужчин, наблюдавшихся и включенных в программы вспомогательных репродуктивных технологий (BPT), при инфицировании COVID-19.

Учитывая, что SARS-COVID-19 осложняется дыхательной недостаточностью, что приводит к окислительному стрессу и дисфункции митохондрий, играющих приоритетную роль в нарушении фертильности спермы [7-11], исследования, посвященные изучению влияния COVID-19 на репродуктивную функцию, являются актуальными и своевременными. Это подтверждается тем, что COVID-19 имеет родство с рецепторами ангиотензин превращающего фермента 2 (ACE2), которые помимо других органов в большом количестве представлены в семенниках [12,13].

Цель: оценить морфологические изменения спермы у инфицированных COVID-19 мужчин в программах BPT.

Материалы и методы

В основу нашей работы был положен анализ результатов исследования спермограммы у 73 мужчин, принимавших участие в программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Участники подписали информированное согласие и соглашение о неразглашении личных данных и программы исследования и анализа изменения показателей спермограммы до и после карантина, связанного с пандемией COVID-19.

Критериями для участия в исследовании являлось комплексное обследование, в том числе включающее проведение полимеразной цепной реакции (ПЦР) на COVID-19 и исследование спермы, в марте 2020 г. и после завершения карантина и начала работы медицинских учреждений.

В августе-октябре 2020 г. проводили ПЦР-тест на наличие COVID-19 и определение антител IgM и IgG к коронавирусной инфекции.

У всех участников исследования до карантина ПЦР-тест на наличие COVID-19 был отрицательным.

Соответственно, с учетом результатов выявления или отсутствия антител к COVID-19 у участников исследования, были сформированы две группы.

Забор спермы для исследования проводили в соответствии с рекомендациями ВОЗ после полового воздержания в течение трех суток, в сочетании с исключением употребления алкоголя, переохлаждения и перегрева, интенсивной физической активности, физиотерапевтических процедур, приема медикаментов и проведения R-исследования [14]. Материал для исследования был получен при мастурбации в условиях клиники.

Статистическую обработку полученных данных провели с помощью вариационной статистики с использованием формулы и таблицы Стьюдента.

Показатели спермограммы в исследуемых группах до и после карантина

Исследуемые показатели	I группа (n = 35)		II группа (n = 34)	
	До	После	До	После
Объем (мл)	2,4±0,2	1,8±0,3	2,5±0,4	1,3±0,2
Цвет	Бело-серый	Бело-серый	Желтоватый	Желтоватый
Мутность	Мутная	Мутная	Мутная	Мутная
Вязкость/ консистенция (см)	1,5±0,4	1,7±0,2	1,6±0,3	2,3±0,3
Клетки сперматогенеза (%)	1,6±0,3	1,9±0,2	1,6±0,4	2,6±0,3
Агглютинация спермы	Нет	Нет	Нет	Нет
Разжижение (мин)	17,5±1,4	20,3±1,3	18,8±1,6	28,2±1,2*
Уровень pH	7,6±0,4	7,9±0,2	7,5±0,3	6,8±0,2*
Концентрация				
Количество сперматозоидов в 1 мл (млн)	23,2±1,2	19,8±1,1	23,2±1,6	13,5±2,1
Количество сперматозоидов в эякуляте (млн)	57,6±1,9	41,4±2,8	61,7±1,6	17,9±2,6*
Количество нормальных сперматозоидов (%)	5,46±0,39	5,22±0,28	5,51±0,42	3,37±0,34*
Подвижность сперматозоидов				
Прогрессивно-подвижные (%)	39,2±1,3	33,4±2,4	38,8±1,4	20,9±2,7*
Количество подвижных сперматозоидов (%)	55,8±1,6	44,3±2,8	54,9±1,7	30,1±2,6*

Примечание: * — достоверность различий между группами

Рассчитывали среднюю арифметическую (M), ошибку средней арифметической (m), а затем рассчитывали t -критерий и оценивали достоверность различий исследуемых показателей.

Результаты исследования

Сравнительный анализ результатов спермограммы до карантина показал (см. табл.), что как в I, так и во II группе была выявлена нормоспермия, и исследуемые показатели соответствовали друг другу и достоверно не различались ($P < 0,05$).

Особого внимания заслуживает то, что четверо участников исследования во II группе в период карантина были госпитализированы и получали лечение в палатах интенсивной терапии по поводу SARS-CoV-19, осложненной респираторной недостаточностью. Помимо выявленных IgG к COVID-19 у этих больных при исследовании спермы была выявлена азооспермия, свидетельствующая о нарушении сперматогенеза после перенесенного SARS-CoV-19. Эти больные рассматривались отдельно. При этом у 34 участников исследования было субклиническое либо бессимптомное течение COVID-19, именно они рассматривались в сравнительном аспекте по отношению к неинфицированным участникам программы ЭКО.

Сравнительный анализ показателей спермограммы после карантина показал, что во II группе на фоне общей тенденции к негативации исследуемых параметров спермы, определяющих ее фертильность, достоверно уменьшилось общее количество сперматозоидов в исследуемом материале ($P < 0,05$), что в сочетании с достоверным уменьшением прогрессивно-подвижных ($P < 0,05$) и общего количества подвижных сперматозоидов ($P < 0,05$) свидетельствует о снижении фертильности спермы после инфицирования COVID-19. Более того, отмечалось достоверное уменьшение количества морфологически нормальных сперматозоидов в исследуемом материале ($P < 0,05$).

Особого внимания заслуживает то, что при сравнении этих показателей с I группой, где антитела к COVID-19 были отрицательны, результаты спермограммы были достоверно хуже во II группе, где у участников исследования были выявлены IgG к COVID-19 ($P < 0,05$).

В то же время в I группе достоверных различий между показателями до и после карантина не было выявлено ($P > 0,05$).

Таким образом, инфицирование COVID-19 даже при бессимптомном или субклиническом течении, не требующем обращения за медицинской помощью, является патогенетически значимым фактором снижения фертильности мужчин. Целесообразно продолжить исследования в этом направлении.

1. Khalili M.A., Leisegang K., Majzoub A. et al. Male Fertility and the COVID-19 Pandemic: Systematic Review of the Literature // *World J Mens Health*. 2020. V.38(4). P.506-520. DOI: <https://doi.org/10.5534/wjmh.200134>.
2. Pan F., Xiao X., Guo J. et al. No evidence of SARS-CoV-2 in semen of males recovering from COVID-19 // *Fertility and Sterility*. 2020. Vol.113. №6. P.1135-1139. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.04.024>.

3. Nora H., Philippos E., Marcel A. et al. Assessment of SARS-CoV-2 in human semen-a cohort study // *Fertility and Sterility*. 2020. V.114. №2. P.233-238. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.05.028>.
4. Салехов С.А., Корабельникова И.А., Гайдуков С.Н. и др. Патогенетические особенности низкой эффективности внутриматочной инсеминации // *International Journal of Medicine and Psychology / Междунар. журн. медицины и психологии*. 2020. Т.3. №2. С.130-136.
5. Nieschlag E., Behre H.M. Male reproductive health and dysfunction. Edn. 2nd. Chap. 5. Berlin: Springer Verlag, 2001. P.83-87.
6. Tournaye H. Male factor infertility and ART // *Asian J Androl*. 2012. Vol.14(1). Pp.103-108. DOI: [10.1038/aja.2011.65](https://doi.org/10.1038/aja.2011.65).
7. Кириленко Е.А., Оношко В.Ф. Окислительный стресс и мужская фертильность: современный взгляд на проблему // *Бюл. ВНИИ СО РАМН*. 2017. Т.2. №2(114). С.102-108.
8. Dutta S., Majzoub A., Agarwal A. Oxidative stress and sperm function: a systematic review on evaluation and management // *Arab J Urol*. 2019. Vol.17(2). P.87-97. DOI: <https://doi.org/10.1080/2090598X.2019.1599624>.
9. Кидун К.А., Угольник Т.С. Митохондриальная дисфункция сперматозоидов в патогенезе патоспермий при окислительном стрессе (обзор литературы) // *Проблемы здоровья и экологии*. 2013. №2(36). С.20-24.
10. Ma L., Xie W., Li D. et al. Effect of SARS-CoV-2 infection upon male gonadal function: a single center-based study // *medRxiv*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.21.20037267>.
11. Delgado-Roche L., Mesta F. Oxidative stress as key player in severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection // *Arch Med Res*. 2020. V.51 (5). P.384-387. DOI: [10.1016/j.arcmed.2020.04.019](https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.04.019).
12. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor // *Cell*. 2020. V.181(2). P.71-280.e8. DOI: [10.1016/j.cell.2020.02.052](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052).
13. Dutta S., Sengupta P. SARS-CoV-2 and male infertility: possible multifaceted pathology // *Reprod. Sci*. 2020. V.28. P.23-26. DOI: <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00261-z>.
14. World Health Organization. WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press, 2000. P.102.
15. Мельников И.А., Салехов С.А., Корабельникова И.А. и др. Патогенетическое значение тонуса матки на эффективность внутриматочной инсеминации // *International journal of medicine and psychology / Международный журнал медицины и психологии*. 2020. Т.3. №3. С.136-141.

References

1. Khalili M.A., Leisegang K., Majzoub A. et al. Male Fertility and the COVID-19 Pandemic: Systematic Review of the Literature. *World J. Mens Health*, 2020, vol. 38(4), pp. 506-520. doi: 10.5534/wjmh.200134
2. Pan F., Xiao X., Guo J. et al. No evidence of SARS-CoV-2 in semen of males recovering from COVID-19. *Fertil Steril.*, 2020, vol.113, pp.1135-1139. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.04.024>.
3. Nora H., Philippos E., Marcel A. et al. Assessment of SARS-CoV-2 in human semen-a cohort study. *Fertil Steril.*, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.05.028>.
4. Salekhov S.A., Korabel'nikova I.A., Gaydukov S.N. i dr. Patoge-neticheskie osobennosti nizkoy effektivnosti vnutrimatocnoy inseminatsii [Pathogenetic significance of uterine tone on the effectiveness of intrauterine insemination]. *International journal of medicine and psychology*, 2020, v.3, no.2, p. 130-136.
5. Nieschlag E., Behre H.M. Male reproductive health and dysfunction. Chap. 5, Berlin, Springer Verlag, pp. 83-87.
6. Tournaye H. Male factor infertility and ART. *Asian J. Androl.*, 2012, vol.14(1), pp.103-108. doi: [10.1038/aja.2011.65](https://doi.org/10.1038/aja.2011.65).
7. Kirilenko E.A., Onopko V.F. Okislitel'nyy stress i muzhskaya fert'il'nost': sovremennyy vzglyad na problem [Oxidative stress and male fertility: modern view on the problem]. *Acta*

- Biomedica Scientifica. East Siberian Biomedical Journal, 2017, vol. 2, no.2 (114), pp.102-108.
8. Dutta S., Majzoub A., Agarwal A. Oxidative stress and sperm function: a systematic review on evaluation and management. Arab J. Urol., 2019, vol.17(2), pp. 87–97. doi: 10.1080/2090598X.2019.1599624.
 9. Kidun K.A., Ugol'nik T.S. Mitokhondrial'naya disfunktsiya spermatozoidov v patogeneze patospermiy pri okislitel'nom stresse (obzor literatury) [Mitochondrial sperm dysfunction in the pathogenesis of pathospermia under oxidative stress (literature review)]. Problemy zdorov'ya i ekologii, 2017, no. 2(36), pp. 20-24.
 10. Ma L., Xie W., Li D. et al. Effect of SARS-CoV-2 infection upon male gonadal function: a single center-based study. medRxiv, 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.21.20037267>.
 11. Delgado-Roche L., Mesta F. Oxidative stress as key player in severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection. Arch Med Res. 2020, vol.1, pp. 384–387. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.04.019.
 12. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell, 2020, vol. 181, pp. 271–280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
 13. Dutta, S., Sengupta, P. SARS-CoV-2 and Male Infertility: Possible Multifaceted Pathology. Reprod. Sci., 2020. doi: 10.1007/s43032-020-00261-z.
 14. World Health Organization. WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press, 2000. P. 102.
 15. Mel'nikov I.A., S.A. Salekhov, Korabel'nikova I.A. Patogeneticheskoe znachenie tonusa matki na effektivnost' vnutrimatochnoy inseminatsii [Pathogenetic significance of the uterine tonus on the effectiveness of intrauterine insemination]. International journal of medicine and psychology / Mezhdunarodnyy zhurnal meditsiny i psikhologii, 2020, vol.3, no.3, pp.136-141.