

DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-3.191

# Стан репродуктивної та статеві функції в чоловіків після COVID-19

В.Є. Лучицький,  
Є.В. Лучицький,  
Г.А. Зубкова,  
Є.А. Шелковой,  
В.М. Рибальченко,  
І.І. Складанна

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

**Резюме.** Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) продемонструвала високу варіабельність та тяжкість клінічного перебігу, а також розвиток ускладнень, як у ранній період після одужання, так і в довгостроковій перспективі. Чоловіки мають значно вищий ризик тяжкого перебігу та летальності порівняно з жінками, що асоціюється з низкою чинників, серед яких превалювання супутніх захворювань. Поширеною причиною ускладнень COVID-19 є ендотеліальна дисфункція, спричинена як прямим ураженням судинного ендотелію вірусом, так і наслідками «цитокінового шторму». Тому серед ускладнень коронавірусної інфекції в чоловіків виділяють розвиток еректильної дисфункції (ЕД), патоспермії та гіпофункції яєчок. **Метою дослідження** було оцінити зміни гормонального профілю, показників сперми та еректильної функції (ЕФ) у чоловіків після COVID-19. **Матеріал і методи.** Обстежено 153 чоловіки з підтвердженим COVID-19 у гострому періоді (n=28), через 6 місяців (n=23), 2 роки (n=49) та 3 роки (n=53) після одужання, а також 25 контрольних осіб. Визначали рівні загального тестостерону (ЗТ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) методом ELISA. Спермограма виконана за стандартами ВООЗ 2021. ЕФ оцінювали за шкалою міжнародного індексу еректильної функції-15 (МІЕФ-15) та доплерівським УЗД. **Результати.** У гострій фазі спостерігалось зниження концентрації тестостерону ( $10,9 \pm 0,2$  нмоль/л проти  $19,6 \pm 2,8$  нмоль/л;  $p < 0,05$ ), підвищення рівнів ЛГ та ФСГ ( $p < 0,01$ ), зростання рівня ІЛ-10 ( $p < 0,05$ ). Через 6 місяців рівень тестостерону в крові залишався низьким, а рівень гонадотропінів — підвищеним. Протягом 2–3 років після одужання показники гормонів нормалізувалися. Аналіз еякуляту засвідчив зниження рухливості сперматозоїдів категорії «а» ( $23,17 \pm 2,76\%$  проти  $32,80 \pm 2,60\%$  у контролі;  $p < 0,05$ ) та тимчасове підвищення лейкоцитів, із подальшим відновленням до 3-го року. Порушення ЕФ у чоловіків, котрі перехворіли COVID-19, засвідчили погіршення ЕФ, зниження статевого бажання, а також погіршення оргастичних відчуттів під час статевих контактів. Бали шкали МІЕФ-15 залишалися зниженими до 2 років із частковим відновленням через 3 роки. **Висновки.** COVID-19 у чоловіків спричиняє розвиток гіпогонадізму (зниження рівнів тестостерону на фоні підвищення ЛГ та ФСГ), порушення сперматогенезу (астенозооспермія, підвищення вмісту лейкоцитів в еякуляті) та ЕД в гострій фазі захворювання та протягом 6 міс. після одужання. У більшості обстежених пацієнтів ці зміни мали транзиторний характер, поступове відновлення вказаних змін відбувалося протягом 2–3 років. Застосування комбінованої терапії L-аргініном та інгібіторами PDE5 при наявності порушень ЕФ є ефективним методом терапії. Рекомендовано довготривале спостереження за чоловіками, котрі перенесли COVID-19.

**Ключові слова:** COVID-19, чоловік, тестостерон, еректильна функція, еякулят.

## Прикладні дослідження

COVID-19, викликана тяжким гострим респіраторним синдромом коронавірусу 2 (SARS-CoV-2), продемонструвала високу варіабельність клінічного перебігу та тяжкість у представників різних груп населення. Чоловіки мають значно вищий ризик тяжкого перебігу та летальності порівняно з жінками, що асоціюється з низкою факторів, серед яких превалювання супутніх захворювань (ожиріння, цукровий діабет, гіпертонія, серцево-судинні патології) і вікова група понад 40 років [1-3].

Поширеною причиною ускладнень COVID-19 є ендотеліальна дисфункція, спричинена як прямим ураженням судинного ендотелію вірусом, так і наслідками «цитокінового шторму». Порушення цілісності судинного епітелію призводить до зниження продукції оксиду азоту (NO), що є ключовим фактором вазодилатації. Саме тому серед ускладнень коронавірусної інфекції виявляють розвиток ЕД, яка вважається сурогатним маркером системної ендотеліальної дисфункції та підвищеного ризику серцево-судинних подій [4]. Висока експресія ангіотензинперетворюючого ферменту-2 (АПФ2) і трансмембранної протеази серину-2 (TMPRSS2) в клітинах яєчок відкриває вірусу шлях до сперматогенних клітин (сперматогонії, клітини Лейдіга і Сертолі). Автопсичні дослідження показали наявність вірусних елементів в ендотеліальних клітинах судин статевого члена та в тканині яєчок, що супроводжувалося запальними інфільтраціями, інтерстиціальним набряком та ознаками орхіту й епідидиміту [5, 6].

Таким чином, COVID-19 має багатогранний вплив на чоловіків не лише через загальні системні ускладнення, але й через специфічні порушення репродуктивної та статевої функцій.

Епідеміологічні дослідження показали, що чоловіки мають вищу захворюваність і смертність від COVID-19 порівняно з жінками. Загальні показники летальності серед чоловіків складають від 2,8% до 4,4% проти 1,7% у жінок [1]. Механізми гендерної вразливості включають гормональні відмінності, імунну відповідь із менш потужним виробленням інтерферонів у чоловіків, а також більшу кількість супутніх захворювань [4, 5].

SARS-CoV-2 інфікує ендотеліальні клітини через АПФ2 і TMPRSS2, спричиняючи апоптоз, тромбоз мікросудин і системне запалення –

«цитокіновий шторм». Ці зміни призводять до порушення синтезу NO, зниження вазодилатації та розвитку ендотеліальної дисфункції [6, 7]. ЕФ безпосередньо залежить від інтактності ендотелію кавернозних артерій і синтезу NO: порушення цього механізму стає першопричиною вазкулогенної ЕД після COVID-19 [8].

АПФ2 експресується в клітинах яєчок: сперматогоніях, клітинах Лейдіга й Сертолі, а також в епітелії придатків яєчок [9, 10]. TMPRSS2 знайдено в тих самих клітинах, що дозволяє вірусу проникати в тканини репродуктивного тракту [11]. Автопсичні дослідження виявили вірусні частинки в інтерстиціальній тканині яєчок, набряк, інфільтрацію Т-лімфоцитами й ознаки орхіту/епідидиміту [12]. Це свідчить про прямий тропізм SARS-CoV-2 до чоловічих статевих органів.

У низці досліджень було виявлено порушення стану сперматогенезу в чоловіків із COVID-19, як під час гострої фази захворювання, так і у віддалені терміни після одужання. Згідно з отриманими результатами було встановлено, що основне захворювання не впливає на об'єм і в'язкість еякуляту [13], а також на середні показники концентрації сперматозоїдів [14], хоча аналіз індивідуальних показників виявив олігозооспермію в приблизно 25% хворих чоловіків. Дослідження морфофункціональних показників еякуляту засвідчили зниження середнього показника відсотка рухливих форм сперматозоїдів (категорія «a+b») у гострому періоді COVID-19, із тенденцією до покращення у віддалені терміни після одужання [15].

Гендерні особливості, основані на низці епідеміологічних досліджень (тяжкий перебіг та вища частота ускладнень COVID-19 в осіб чоловічої статі порівняно з жінками, дозволили висунути гіпотезу про важливу роль тестостерону на перебіг та розвиток ускладнень основного захворювання [16]. Дефіцит тестостерону, розглядається як незалежний фактор ризику легневих розладів і кардіометаболічних порушень, включаючи гіпертензію, дисліпідемію, цукровий діабет 2-го типу, ендотеліальну дисфункцію та коагулопатію [17]. Визначення концентрації ЗТ в крові в 90 чоловіків із COVID-19 засвідчило, що в 66 чоловіків із важким перебігом COVID-19 медіана концентрації ЗТ у крові була нижчою порівняно з 24 чоловіками з легшим перебігом COVID-19 [18].

Середня концентрація в крові рівня ЗТ у гострому періоді була пониженою ( $10,9 \pm 0,2$  нмоль/л проти  $19,6 \pm 2,8$  нмоль/л у контролі,  $p < 0,05$ ) [19, 20]. Середні концентрації ЛГ і ФСГ підвищені в гострий період (ЛГ  $4,59 \pm 0,29$  МО/л проти  $2,96 \pm 0,33$  МО/л,  $p < 0,01$ ; ФСГ  $7,86 \pm 0,81$  МО/л проти  $4,49 \pm 0,68$  МО/л,  $p < 0,01$ ) та 6 місяців після одужання [21].

Пандемія спричинила підвищення загально-го рівня тривожності й депресії, що додатково погіршує ЕФ. Опитування за МІЕФ-15 показали, що 31,9% чоловіків мали погіршення ЕФ, а 17,9% – порушення контролю еякуляції під час піка пандемії; виявлено вірогідне зниження балів у всіх доменах у перші 2 роки після COVID-19, із частковим відновленням через 3 роки [7].

**Мета дослідження** – оцінити зміни гормонального профілю, показників сперми та ЕФ у чоловіків після COVID-19.

### Матеріал і методи

У дослідження включено 153 чоловіки віком 25–65 років, які перенесли лабораторно підтвердженій COVID-19, та 25 контрольних осіб із подібним віковим діапазоном без історії COVID-19. Групи пацієнтів із COVID-19 поділені за термінами після одужання:

- гострий період під час захворювання ( $n=28$ );
- через 6 місяців після одужання ( $n=23$ );
- через 2 роки після одужання ( $n=49$ );
- через 3 роки після одужання ( $n=53$ ).

Середній вік обстежених становив  $45,2 \pm 3,0$  року; контрольної групи –  $43,2 \pm 2,9$  року.

Концентрацію ЗТ, ЛГ, ФСГ, ІЛ-6 і ІЛ-10 визначали імуноферментним методом на автоматичному аналізаторі «Stat Fax 3200» («Awareness Technology, Inc.», США). В усіх наборах референтні інтервали та сертифікація виробників відповідали стандартам Європейського Союзу.

Згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (2021), макроскопічно оцінювали об'єм, час розрідження, в'язкість, рН, мікроскопічно – концентрацію сперматозоїдів, швидкість та форми руху (категорії a–d), морфологію за Kruger, процент життєздатних та мертвих клітин, лейкоцити. Матеріал отримували після 2–6 діб статевого утримання.

Аналіз проводили в камері Горяєва та під фарбуванням за Рараніколау.

Для оцінки ЕФ використовували шкалу МІЕФ-15. Аналізували домен «Еректильна функція» (питання 1–5, 15), а також домени «Задоволення статевим актом», «Оргазм», «Лібідо» й «Загальна задоволеність». Балза ЕФ  $< 26$  вважали ознакою ЕД: легка ЕД – 22–25 бали, помірна – 17–21, середня – 11–16, важка –  $\leq 10$ . Анкетування проводили особисто.

У 6 пацієнтів (4 у гострий період, 2 – через 6 міс.) виконували доплерівське сканування кавернозних артерій статевого члена до та після інтракавернозного введення PGE1 (10 мкг). Оцінювали пікову систолічну швидкість (ПСШ):

- $< 25$  см/с – важка васкулогенна ЕД;
- 25–35 см/с – помірно-легка ЕД;
- $\geq 35$  см/с – нормальний показник.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакета програм Microsoft Excel з визначенням параметричних і непараметричних критеріїв. Цифрові результати отриманих даних представлені у вигляді середніх значень та стандартної похибки ( $M \pm m$ ). Характер розподілу отриманих даних визначали за W-критерієм Шапіро-Вілка. Вірогідність відмінності між двома групами оцінювали з використанням t-критерію Стюдента. Різницю вважали вірогідною при  $p < 0,05$ .

Дослідження проводилися відповідно до етичних стандартів місцевої комісії з питань етиці, відповідального за подібні експерименти, який створений на базі ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», основних положень «Конвенції про захист прав і гідності людини щодо застосування біології та медицини: Конвенції про права людини та біомедицину», прийнятої Радою Європи 04.04.1997 р., належної клінічної практики (Good Clinical Practice, GCP) від 1996 р., Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження», прийнятої в червні 1964 року та переглянутої з 1975 по 2008 роки, і наказу Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісію з питань етики» №66 від 13.02.2006 року зі змінами за 2006–2008 роки.

## Прикладні дослідження

**Результати та обговорення**

У гострому періоді захворювання середнє значення ЗТ у крові у 28 чоловіків становило  $10,90 \pm 0,25$  нмоль/л, і було вірогідно нижчим за показник контрольної групи ( $19,62 \pm 2,80$  нмоль/л;  $p < 0,05$ ). При цьому 64% хворих мали рівень ЗТ нижче 12 нмоль/л – критичної межі, що вказує на розвиток гіпогонадізму.

Середній рівень ЛГ у крові в гострий період підвищився до  $4,59 \pm 0,29$  МО/л (контроль –  $2,96 \pm 0,33$  МО/л;  $p < 0,01$ ), а ФСГ – до  $7,86 \pm 0,81$  МО/л (контроль –  $4,49 \pm 0,68$  МО/л;  $p < 0,01$ ). У всіх пацієнтів із гострою інфекцією рівні ЛГ та ФСГ перевищували верхню межу референтного інтервалу, що свідчить про розвиток первинного гіпогонадізму, обумовлений ушкодженням клітин Лейдига.

Рівні запальних маркерів у крові обстежених також були зміненими: середнє значення ІЛ-6 у гостру фазу становило  $3,35 \pm 0,39$  пг/мл (контроль –  $2,21 \pm 0,41$  пг/мл;  $p > 0,05$ ), у 32% випадків фіксували підвищення понад 4 пг/мл, тоді як рівні ІЛ-10 зросли до  $16,46 \pm 1,05$  пг/мл (контроль –  $13,40 \pm 0,41$  пг/мл;  $p < 0,05$ ) і залишалися підвищеними у 70% обстежених, що вказує на активацію протизапальної відповіді.

Через 6 місяців після одужання ( $n=23$ ) середній ЗТ рівень у крові підвищився до  $12,63 \pm 1,71$  нмоль/л, але все ще залишався вірогідно нижчим за контроль ( $p < 0,05$ ). Концентрація гонадотропінів досягала таких значень: ЛГ –  $6,60 \pm 1,06$  МО/л, ФСГ –  $14,54 \pm 2,82$  МО/л (обидва  $p < 0,01$  проти показників контрольної групи). Це свідчить про тривалу компенсаційну гіперсекрецію гонадотропінів у відповідь на вірусне ушкодження статевих залоз. Рівень ІЛ-6 у крові залишався підвищеним у середньому до  $4,60 \pm 0,61$  пг/мл, а рівень ІЛ-10 –  $16,20 \pm 0,41$  пг/мл, що демонструє збереження субклінічного запального фону.

Через 2 роки ( $n=49$ ) спостерігалася вірогідна нормалізація гормональних показників: середній рівень ЗТ зріс до  $14,97 \pm 0,63$  нмоль/л ( $p > 0,05$  проти показників контрольної групи), а середні рівні ЛГ ( $3,31 \pm 0,31$  МО/л) і ФСГ ( $4,90 \pm 0,25$  МО/л) повернулися в межі референтних значень. Концентрація ІЛ-6 у крові знизилася до  $3,60 \pm 0,22$  пг/мл, а ІЛ-10 – до  $14,60 \pm 0,41$  пг/мл ( $p > 0,05$  проти показників контрольної групи). Водночас, у 15% чоловіків

залишалися дещо зниженими рівні ЗТ ( $8-12$  нмоль/л), що вказує на субклінічний гіпогонадізм.

Через 3 роки після одужання ( $n=53$ ) середній рівень ЗТ в крові становив  $15,84 \pm 0,88$  нмоль/л, що не відрізнялося від контролю. Концентрація ЛГ ( $2,59 \pm 0,18$  МО/л) і ФСГ ( $6,00 \pm 0,52$  МО/л) в крові також залишалися в межах референтних інтервалів, хоча в 10% пацієнтів рівень ФСГ перевищував верхню межу, можливо вказуючи на часткову тестикулярну недостатність. Концентрації ІЛ-6 ( $2,10 \pm 0,32$  пг/мл) та ІЛ-10 ( $12,80 \pm 0,24$  пг/мл) у крові в більшості обстежених збігалися з контрольними показниками, але у 20% реестрували незначне підвищення рівня ІЛ-6.

Цитоморфологічні дослідження еякуляту в обстежених пацієнтів засвідчили, що через 6 місяців після одужання середній об'єм сперми становив  $2,65 \pm 0,36$  мл, що не відрізнялося від контролю ( $3,20 \pm 0,30$  мл;  $p > 0,05$ ). Концентрація сперматозоїдів становила  $80,15 \pm 15,03$  млн/мл (контроль –  $79,10 \pm 11,30$  млн/мл;  $p > 0,05$ ). Однак рухливість сперматозоїдів категорії «А» знизилася до  $23,17 \pm 2,76\%$  (контроль –  $32,80 \pm 2,60\%$ ;  $p < 0,05$ ), і лише у 33% чоловіків складала  $\geq 32\%$ . У 60% пацієнтів лейкоцитарна інфільтрація становила  $3,93 \pm 1,05 \times 10^6$ /мл (контроль –  $1,70 \pm 0,10 \times 10^6$ /мл;  $p < 0,05$ ), що свідчило про запальний процес у спермі.

Через 2 роки після одужання об'єм еякуляту та концентрація сперматозоїдів залишалися стабільними ( $3,71 \pm 0,31$  мл і  $72,88 \pm 8,59$  млн/мл;  $p > 0,05$ ). Рухливість сперматозоїдів покращилася до  $25,50 \pm 2,90\%$  ( $p < 0,05$  проти контролю), але в 72% чоловіків ці значення були  $< 32\%$ . Кількість лейкоцитів у спермі знизилася до  $2,69 \pm 0,50 \times 10^6$ /мл ( $p > 0,05$  проти контролю), та нормалізувалася приблизно у 60% обстежених пацієнтів.

Через 3 роки після одужання об'єм еякуляту ( $3,50 \pm 0,21$  мл) і концентрація сперматозоїдів ( $70,52 \pm 6,84$  млн/мл) не відрізнялися від показників контрольної групи. Відсоток рухливих форм повернувся до норми ( $34,41 \pm 2,55\%$ ,  $p > 0,05$ ). Лейкоцитарна інфільтрація досягла контрольних значень ( $2,17 \pm 0,15 \times 10^6$ /мл;  $p > 0,05$ ).

Таким чином, оцінювані параметри еякуляту в більшості пацієнтів поступово відновлювалися до рівня показників здорових чоловіків

протягом 2–3 років, одночасно запалення та зниження рухливості зберігалися протягом першого року після інфекції.

Оцінка за шкалою МІЕФ-15 проводилася як у гостру фазу захворювання ( $n=28$ ), так і через 6 місяців ( $n=20$ ), 2 роки ( $n=21$ ) та 3 роки ( $n=17$ ) після одужання.

У гострому періоді середній інтегративний бал «Ерекtilьної функції» становив  $17,18 \pm 0,45$  балів (контроль –  $26,73 \pm 0,79$  балів;  $p < 0,05$ ), «Задоволення статевим актом» –  $10,44 \pm 0,36$  балів проти  $14,81 \pm 0,10$  балів ( $p < 0,05$ ), «Лібідо» –  $7,18 \pm 0,15$  балів проти  $9,61 \pm 0,32$  балів ( $p < 0,05$ ), «Загальна задоволеність» –  $6,46 \pm 0,26$  балів проти  $8,96 \pm 0,41$  балів ( $p < 0,05$ ).

Через 6 місяців показники «Ерекtilьної функції» залишалися зниженими ( $17,18 \pm 0,45$  бали), а через 2 роки –  $14,16 \pm 1,21$  ( $p < 0,05$  проти показника контрольної групи), що свідчить про збереження стійкої ЕД на фоні гормональної дисфункції.

Тільки на 3-му році спостереження інтегративний бал «Ерекtilьна функція» покращився до  $19,81 \pm 2,18$  балів ( $p < 0,05$  проти показника контрольної групи), однак залишався нижчим за референтний поріг для здорових чоловіків. Лише 45% чоловіків досягли  $\geq 26$  балів, що свідчить про неповне відновлення ЕФ у значної частини пацієнтів після перенесеного COVID-19.

Результати доплерівського сканування карвернозних артерій засвідчили, що в гострий період середні показники ПСШ знаходилися в  $27\text{--}31$  см/с у трьох пацієнтів (помірна артеріогенна ЕД) та  $25$  см/с в одного (васкулогенна ЕД зі змішаним артеріовенозним типом), тоді як у контролі ПСШ  $\geq 35$  см/с. Через 6 місяців два обстеження демонстрували ПСШ  $33\text{--}35$  см/с (майже нормалізовано), проте діастолічна швидкість залишалася підвищеною в одного пацієнта ( $1,2$  см/с), що вказує на персистення мікросудинних порушень.

Кореляційний аналіз показав сильний негативний зв'язок між рівнями ЗТ і показниками ІЛ-6 у гостру фазу ( $r = -0,52$ ;  $p < 0,01$ ), а також між рівнями ЗТ і балом «Ерекtilьної функції» ( $r = 0,60$ ;  $p < 0,05$ ). Позитивна кореляція виявлена між показниками рухливості сперматозоїдів і ПСШ ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,05$ ) у віддалені терміни. Ці дані підтверджують, що гормональна та

ендотеліальна дисфункції взаємопов'язані та впливають на репродуктивні та статеві показники.

Наші результати узгоджуються з даними літератури, що SARS-CoV-2 інфікує не лише дихальні шляхи, але уражає ендотеліальні та репродуктивні клітини через експресію АПФ2 і TMPRSS2. У гострий період у пацієнтів із COVID-19 спостерігалася суттєве зниження рівнів загального тестостерону та компенсаторне підвищення концентрації гонадотропінів (ЛГ, ФСГ) у крові, що свідчить про розвиток первинного гіпогонадного стану. Ці гормональні зміни можуть бути зумовлені прямим ураженням клітин Лейдіга та системним запальним процесом із пригніченням стану гіпоталамо-гіпофізарної системи.

Після 6 місяців багато пацієнтів все ще мали знижений рівень ЗТ і підвищені рівні ЛГ, ФСГ, що вказує на довготривалу дисфункцію гонад. Натомість через 2–3 роки гормональний баланс у більшості чоловіків відновився, хоча в окремих випадках субклінічні відхилення залишалися. Аналогічна ситуація спостерігалася й з морфофункціональними показниками сперми: рухливість сперматозоїдів категорії А знижувалася в гострий період і протягом перших двох років, але відновлювалася до контрольних показників рівня на третьому році спостереження. Ці зміни можна пояснити поєднанням прямого вірусного ураження сперматогоній, оксидативного стресу та індукованої лихоманкою тимчасової тестикулярної дисфункції.

Підвищення рівня лейкоцитів у спермі на ранніх етапах може свідчити про місцеву запальну реакцію, яка нормалізувалася через 2–3 роки після перенесеного COVID-19 у більшості пацієнтів. Необхідно зазначити, що хоча більшість показників сперми повернулася до норми протягом 2–3 років після одужання, а в частини обстежених чоловіків зберігалися субнормальні значення окремих показників, що підкреслює необхідність тривалого моніторингу стану репродуктивного здоров'я.

Дослідження стану ЕФ, яке оцінювалося за допомогою шкали МІЕФ-15 і доплерівського УЗД показало, що в гострий і ранній відновлювальний періоди спостерігалася виражена ЕД у більшості пацієнтів, що корелювало з гормональною дисфункцією. Через два роки показники шкали МІЕФ-15 залишалися нижчими

## Прикладні дослідження

за нормативні, однак через три роки відбулося вірогідне їх покращення. Це підтверджує теорію багатокомпонентного механізму ЕД у COVID-19: поєднання системного запалення, ендотеліальної дисфункції. SARS-CoV-2 має здатність інфікувати різні типи клітин організму завдяки експресії на їхній поверхні рецепторів АПФ2 та ферменту TMPRSS2. Репродуктивна система чоловіків, зокрема клітини Лейдіга та Сертолі, а також сперматогонії в яєчках, експресують обидва ці білки у високому ступені. Це створює сприятливі умови для прямого проникнення вірусу в тканини яєчок і спричинення локальної інфекції та запалення. Підтвердженням цьому слугують дані аутопсичних досліджень, які виявляли вірусні частинки в інтерстиціальній тканині яєчок, набряк тестикулярних каналців, інфільтрацію Т-лімфоцитами та ознаки орхіту й епідидиміту [22].

Окрім прямого вірусного тропізму, суттєву роль відіграє системна запальна відповідь — «цитокіновий шторм». Надмірне вивільнення прозапальних цитокінів (ІЛ-6, TNF- $\alpha$ , інтерлейкін-1 $\beta$ ) призводить до ендотеліальної дисфункції в мікросудинах яєчок і статевого члена. Ендотелій відповідає за синтез NO, ключового вазодилататора, необхідного для адекватного кровотоку та функціонування кавернозних тіл. Порушена продукція NO спричиняє спазм дрібних артерій, що лежить в основі васкулогенної ЕД. Щобільше, запальні клітини продукують велику кількість резидуальних кисневих форм, які можуть безпосередньо пошкоджувати ДНК сперматозоїдів і пригнічувати стероїдогенез.

Таким чином, двокомпонентний механізм — пряме ураження АПФ2-позитивних клітин і системне запалення з ендотеліальною дисфункцією — є основою порушень статевої та репродуктивної функцій у чоловіків із COVID-19. Додатковими факторами є лихоманка (температурою  $>38$  °C протягом кількох днів), що сприяє тимчасовому пригніченню сперматогенезу, й імунологічні реакції, які призводять до аутоімунного орхіту через пошкодження гематотестикулярного бар'єру [23]. У нашому дослідженні зниження рівня ЗТ у крові пацієнтів у гострому періоді та через 6 місяців після одужання свідчить про розвиток гіпогонадного стану. Підвищення рівнів гонадотропнів

(ЛГ, ФСГ) у крові є компенсаторною реакцією при первинному ушкодженні клітин Лейдіга.

Через 2–3 роки спостерігалось суттєве відновлення гормонального профілю в більшості пацієнтів, проте в 10–15% чоловіків рівні ЗТ у крові залишалися на нижній межі норми або дещо зниженими. Це може свідчити про формування субклінічного гіпогонадизму, що потребує подальшого спостереження та, можливо, замісної терапії.

Зниження рівня тестостерону в крові має багатогранні наслідки: окрім зниження лібідо та ЕФ, воно впливає на масу скелетних м'язів, метаболізм ліпідів, кісткову тканину і загальний стан здоров'я. Відновлення нормальних рівнів Т після COVID-19 може вимагати корекції способу життя, фізичних вправ і, за потреби, фармакологічного втручання.

У перший рік після COVID-19 дослідження спермограми в більшості чоловіків засвідчили зниження рухливості сперматозоїдів категорії А та підвищення лейкоцитів. Ці зміни відповідають описаним випадкам лейкоцитоспермії й олігозооспермії в чоловіків у перші 3 місяці після інфекції [24–26]. Підвищена концентрація лейкоцитів спричиняє локальне вироблення резидуальних кисневих форм, що ушкоджує сперматозоїди та може призводити до фрагментації ДНК [15, 24]. Водночас об'єм сперми, рН та концентрація загалом залишалися в межах норми, хоча індивідуальні відхилення фіксувалися приблизно у 20–30% випадків. Позитивним є те, що через 2–3 роки показники рухливості і кількість лейкоцитів у спермі нормалізувалися в більшості пацієнтів. Це підтверджує транзиторний характер патоспермії, зумовленого запаленням і лихоманкою, а також можливість відновлення сперматогенезу після усунення гострого ушкодження.

ЕФ залежить від цілісності трьох систем: нейро-гуморальної, судинної та психоемоційної. У гострий та ранній відновлювальний періоди в більшості чоловіків мав місце васкулогенний компонент ЕД через ендотеліальну дисфункцію на тлі системного запалення, що підтверджено зниженням ПСШ при доплерівському УЗД. Гормональні розлади додатково погіршували здатність до ерекції. Психологічний стрес і тривога, пов'язані з перебігом захворювання та ізоляцією під час пандемії, також були важливим чинником. Опитування

за МІЕФ-15 виявили зниження балів за доменами «Ерекtilьна функція», «Лібідо», «Задоволення статевим актом», що відповідає світовим дослідженням [26]. Через 2 роки інтегративний бал залишався зниженим у ~60 % чоловіків, але до 3-го року відбулося значне покращення, хоч не у всіх. Це свідчить про часткове, але стійке відновлення васкулогенного та гормонального компонентів ЕД; проте психогенний компонент у частини пацієнтів може потребувати специфічної терапії – психологічної підтримки або психотерапії.

Комбіноване застосування L-аргініну (3–6 г/добу) та інгібіторів фосфодіестерази-5 показало високу ефективність у відновленні ЕФ. L-аргінін є субстратом для NO-синтази, сприяє збільшенню синтезу NO й покращенню ендотеліальної функції. Інгібітори фосфодіестерази-5 продовжують напіврозпад цГМФ, підсилюючи ефект NO. Рандомізовані подвійні сліпі дослідження продемонстрували значне зростання балів за шкалою МІЕФ-15 та ПСШ після 3 місяців комбінованої терапії [27, 28]. Цей підхід доцільно розглядати в пацієнтів зі стійкою ЕД після COVID-19, особливо в тих, у кого зберігаються субклінічні ендотеліальні та гормональні порушення.

Отримані нами результати, щодо розвитку гіпогонадного стану в чоловіків, хворих на COVID-19 відповідають існуючим літературним даним: медіана ЗТ у пацієнтів із тяжким перебігом захворювання була значно нижчою ніж у чоловіків із легким перебігом COVID-19. Гіпогонадізм асоціюється з підвищеною смертністю та тяжким перебігом COVID-19, що вказує на прогностичне значення тестостерону як біомаркера. Через 2–3 роки спостерігалось суттєве відновлення гормонального профілю в більшості обстежених, проте в 15% чоловіків рівні ЗТ залишалися на нижній межі норми або трохи знижені. Це може свідчити про формування субклінічної форми гіпогонадізму, що потребує подальшого спостереження та, можливо, замісної терапії. Зниження тестостерону має багатогранні наслідки: окрім зменшення лібідо й ЕФ, воно впливає на масу скелетних м'язів, метаболізм ліпідів, кісткову тканину і загальний стан здоров'я.

Наразі в дослідженні стану статевої та репродуктивної функцій у чоловіків після перенесеної COVID-19 залишається ряд проблемних питань:

- відсутність базових показників параметрів, що оцінюються: у переважній більшості пацієнтів не було можливості оцінити параметри сперми та гормонів до інфекції, що ускладнює визначення повного обсягу змін;
- труднощі з оцінкою стану психологічних факторів на розвиток статевих порушень, внаслідок небажання більшості пацієнтів проходити стандартні психологічні опитувальники;
- необхідні подальші дослідження із залученням більшої кількості пацієнтів та клінічної і лабораторної інформації для покращення умов рандомізації з метою уникнення можливого перебільшення тяжкості наслідків COVID-19 у загальній популяції.

## Висновки

1. Наші дані підтверджують мультифакторний патогенез порушень репродуктивної та статевої функцій у чоловіків після COVID-19.
2. Під час гострого періоду COVID-19 у чоловіків спостерігається зниження рівня загального тестостерону і підвищення лютеїнізуючого та фолікулоstimулюючого гормонів, що свідчить про розвиток первинного гіпогонадізму.
3. Спостерігається транзиторне зниження рухливості сперматозоїдів і підвищення числа лейкоцитів у спермі; в окремих випадках відхилення залишаються до 3 років.
4. Порушення ерекtilьної функції розвиваються під час гострої фази захворювання і зберігається в частини чоловіків через 3 роки спостереження після перенесеного COVID-19.
5. Застосування комбінованої терапії L-аргініном та інгібіторами фосфодіестерази 5-го типу вразі наявності порушень ерекtilьної функції є ефективним методом терапії.

## Список використаної літератури

1. Gallo Marin B, Aghagholi G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol.* 2021 Jan;31(1):1-10. doi: 10.1002/rmv.2146.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
3. Meng T-T, Dong R-J, Li T-G. Relationship between COVID-19 and the male reproduction system. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(2):1109-13. doi: 10.26355/eurrev.20210124682.
4. La Vignera S, Cannarella R, Condorelli RA, Torre F, Aversa A, Calogero AE. Sex-specific COVID-19 mortality: Among hormone-modulated ACE2 expression, risk of venous thromboembolism and

## Прикладні дослідження

- hypovitaminosis D. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 22;21(8):2948. doi: 10.3390/ijms21082948.
5. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the receptor of COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Sep 1;202(5):756-9. doi: 10.1164/rccm.202001-0179LE.
  6. Bernstein KE. The role of tissue angiotensin-converting enzyme (ACE) studies of ACE mutant mice. *Am J Cardiol.* 1998 Nov 19;82(10A):5S-7S. doi: 10.1016/s0002-9149(98)00668-7.
  7. Blick C, Ritchie RW, Sullivan ME. Is erectile dysfunction an example of abnormal endothelial function? *Curr Vasc Pharmacol.* 2016;14(2):163-7. doi: 10.2174/1570161146666151202205950.
  8. Yafi FA, Jenkins L, Albersen M, Corona G, Isidori AM, Goldfarb S, et al. Erectile dysfunction. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 Feb 4;2:16003. doi: 10.1038/nrdp.2016.3.
  9. Ning J, Li W, Ruan Y, Xia Y, Wu X, Hu K, et al. Effects of 2019 novel Coronavirus on male reproductive system: A retrospective study. *Preprints 2020; 2020040280.* doi: 10.20944/preprints202004.0280.v1.
  10. Shastri A, Wheat J, Agrawal S, Chatterjee N, Pradhan K, Goldfinger M, et al. Delayed clearance of SARS-CoV2 in male compared to female patients: high ACE2 expression in testes suggests possible existence of gender-specific viral reservoirs. *medRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.04.16.20060566.
  11. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020 Feb 22;395(10224):565-74. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
  12. Song C, Wang Y, Li W, Hu B, Chen G, Xia P, et al. Absence of 2019 novel coronavirus in semen and testes of COVID-19 patients†. *Biol Reprod.* 2020 Jun 23;103(1):4-6. doi: 10.1093/biolre/iaaa050.
  13. Temiz MZ, Dincer MM, Hacibey I, Yazar RO, Celik C, Kucuk SH, et al. Investigation of COVID-19 in semen samples and the effects of COVID-19 on male sexual health by using semen analysis and serum male hormone profile: A cross-sectional, pilot study. *Andrologia.* 2021 Mar;53(2):e13912. doi: 10.1111/and.13912.
  14. Ruan Y, Hu B, Liu Z, Liu K, Jiang H, Li H, et al. No detection of COVID-19 from urine, expressed prostatic secretions, and semen in 74 recovered COVID-19 male patients: A perspective and urogenital evaluation. *Andrology.* 2021 Jan;9(1):99-106. doi: 10.1111/andr.12939.
  15. Guo TH, Sang MY, Bai S, Ma H, Wan YY, Jiang XH, et al. Semen parameters in men recovered from COVID-19. *Asian J Androl.* 2021 Sep-Oct;23(5):479-83. doi: 10.4103/aja.aja\_31\_21.
  16. Rastrelli G, Di Stasi V, Inglese F, Beccaria M, Garuti M, Di Costanzo D, et al. Low testosterone levels predict clinical adverse outcomes in COVID-19 pneumonia patients. *Andrology.* 2021 Jan;9(1):88-98. doi: 10.1111/andr.12821.
  17. Assyov Y, Gateva A, Karamfilova V, Gatev T, Nedeva I, Velikova T, et al. Impact of testosterone treatment on circulating irisin in men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome. *Aging Male.* 2020 Dec;23(5):1381-7. doi: 10.1080/13685538.2020.1770721.
  18. Dhindsa S, Zhang N, McPhaul MJ, Wu Z, Ghoshal AK, Erlich EC, et al. Association of circulating sex hormones with inflammation and disease severity in patients with COVID-19. *JAMA Netw Open.* 2021 May 3;4(5):e2111398. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.11398.
  19. Bianchi VE. The anti-inflammatory effects of testosterone. *J Endocr Soc.* 2018 Oct 22;3(1):91-107. doi: 10.1210/js.2018-00186.
  20. Okçelik S. COVID-19 pneumonia causes lower testosterone levels. *Andrologia.* 2021 Feb;53(1):e13909. doi: 10.1111/and.13909.
  21. Mohamed MS, Moulin TC, Schiöth HB. Sex differences in COVID-19: the role of androgens in disease severity and progression. *Endocrine.* 2021 Jan;71(1):3-8. doi: 10.1007/s12020-020-02536-6.
  22. Moreno-Perez O, Merino E, Alfayate R, Torregrosa ME, Andres M, Leon-Ramirez JM, et al. Male pituitary-gonadal axis dysfunction in post-acute COVID-19 syndrome-Prevalence and associated factors: a Mediterranean case series. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022 Mar;96(3):353-62. doi: 10.1111/cen.14537.
  23. Younis JS, Skorecki K, Abassi Z. The double edge sword of testosterone's role in the COVID-19 pandemic. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Mar 16;12:607179. doi: 10.3389/fendo.2021.607179.
  24. Tur-Kaspa I, Tur-Kaspa T, Hildebrand G, Cohen D. COVID-19 may affect male fertility but is not sexually transmitted: a systematic review. *F S Rev.* 2021 Apr;2(2):140-9. doi: 10.1016/j.xfnr.2021.01.002.
  25. Holtmann N, Edimiris P, Andree M, Doehmen C, Baston-Buest D, Adams O, et al. Assessment of SARS-CoV-2 in human semen-a cohort study. *Fertil Steril.* 2020 Aug;114(2):233-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.05.028.
  26. Katz J, Yue S, Xue W, Gao H. Increased odds ratio for erectile dysfunction in COVID-19 patients. *J Endocrinol Invest.* 2022 Apr;45(4):859-64. doi: 10.1007/s40618-021-01717-y.
  27. Gambardella J, Khondkar W, Morelli MB, Wang X, Santulli G, Trimarco V. Arginine and endothelial function. *Biomedicines.* 2020 Aug 6;8(8):277. doi: 10.3390/biomedicines8080277.
  28. Tousoulis D, Kampoli AM, Tentolouris C, Papageorgiou N, Stefanadis C. The role of nitric oxide on endothelial function. *Curr Vasc Pharmacol.* 2012;10(1):4-18. doi:10.2174/157016112798829760.

## Список скорочень

**АПФ2** – ангіотензинперетворювальний фермент-2

**ЕД** – еректильна дисфункція

**ЕФ** – еректильна функція

**ЗТ** – загальний тестостерон

**ІЛ-6** – інтерлейкін-6

**ІЛ-10** – інтерлейкін-10

**ЛГ** – лютеїнізуючий гормон

**МІЕФ-15** – міжнародний індекс еректильної функції-15

**ПСШ** – пікова систолічна швидкість

**ФСГ** – фолікулостимулюючий гормон

**COVID-19** – коронавірусна хвороба

**NO** – оксид азоту

**SARS-CoV-2** – тяжкий гострий респіраторний синдром коронавірус 2

**TMPRSS2** – трансмембранна протеаза серину-2

## The state of reproductive and sexual function in men after COVID-19

**V.E. Luchytskyi, E.V. Luchytskyi, G.A. Zubkova, E.A. Shelkovoy, V.M. Rybalchenko, I.I. Skladanna**

State Institution «V.P. Kommissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

**Abstract.** Coronavirus disease 2019 (COVID-19) has demonstrated high variability and severity of clinical course, as well as the development of complications, both in the early period after recovery and in the long term. Men have a significantly higher risk of severe disease and mortality compared to women, which is associated with a number of factors, including the prevalence of comorbidities. A common cause of complications of COVID-19 is endothelial dysfunction, caused by both direct damage to the vascular endothelium by the virus and the consequences of a «cytokine storm». Therefore, among the complications of coronavirus infection in men, the development of erectile dysfunction, pathospermia and testicular hypofunction in the form of decreased testosterone secretion and the development of pathospermia are distinguished. **The aim** of the study was to assess changes in the hormonal profile, sperm parameters and erectile function in men after COVID-19. **Material and methods.** A total of 153 men with confirmed COVID-19 were exam-

ined in the acute phase (n=28), 6 months (n=23), 2 years (n=49) and 3 years (n=53) after recovery, as well as 25 control individuals. The levels of testosterone, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, interleukin-6 and interleukin-10 were determined by ELISA method. The spermogram was performed according to WHO 2021 standards. Erectile function was assessed by the International Index of Erectile Function-15 scale and Doppler ultrasound. **Results.** In the acute phase, there was a decrease in testosterone concentration ( $10.9 \pm 0.2$  vs.  $19.6 \pm 2.8$  nmol/L;  $p < 0.05$ ), an increase in luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone ( $p < 0.01$ ), and an increase in IL-10 levels ( $p < 0.05$ ). After 6 months, the blood testosterone level remained low, and the gonadotropin level was increased. Hormonal levels returned to normal within 2-3 years after recovery. Ejaculate analysis revealed a decrease in category «a» sperm motility ( $23.17 \pm 2.76\%$  versus  $32.80 \pm 2.60\%$  in control;  $p < 0.05$ ) and a temporary increase in leukocytes, with subsequent recovery by year 3. Erectile disorders in men who recovered from COVID-19 showed worsening erectile function, decreased orgasmic sensations during sexual intercourse. The International Index of Erectile Function-15 scale remained reduced for up to 2 years with partial recovery after 3 years. **Conclusions.** In men, COVID-19 causes the development of hypogonadism (decreased testosterone levels against the background of increased luteinizing, and follicle-stimulating hormones), impaired spermatogenesis (asthenozoospermia, increased leukocyte content in the ejaculate), and erectile dysfunction in the acute phase of the disease and within 6 months after recovery. In most of the examined patients, these changes were transient with gradual recovery of these changes occurring over 2–3 years. The use of combination therapy with L-arginine and PDE5 inhibitors in the presence of erectile disorders is an effective method of therapy. Long-term monitoring of men who have had COVID-19 is recommended. **Keywords:** COVID-19, man, testosterone, erectile function, ejaculate.

**Для цитування:** Лучицький ВЄ, Лучицький ЄВ, Зубкова ГА, Шелковой ЄА, Рибальченко ВМ, Складанна ІІ. Стан репродуктивної та статевої функції в чоловіків після COVID-19. Ендокринологія. 2025;30(3):191-199. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-3.191.

**Адреса для листування:** Лучицький Віталій Євгенович; vitaliy.luchytskyi@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

**Відомості про авторів:** Лучицький Віталій Євгенович, д-р мед. наук, старш. наук. співроб., завідувач відділу репродуктивної ендокринології, ORCID: 0000-0002-3515-3264; Лучицький Євген Васильович, д-р мед. наук, проф., головний науковий співробітник відділу репродуктивної ендокринології, ORCID 0000-0003-4894-5110; Зубкова Галина Анатоліївна, канд. біол. наук, старш. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу репродуктивної ендокринології, ORCID: 0000-0001-9555-1689; Шелковой Євген Анатолійович, молодший науковий співробітник відділу репродуктивної

ендокринології, лікар ультразвукової діагностики, ORCID: 0009-0005-2255-5773; Рибальченко Вікторія Михайлівна, старша наукова співробітниця відділу репродуктивної ендокринології, ORCID: 0000-0001-9971-3526; Складанна Інна Іванівна, молодша наукова співробітниця відділу репродуктивної ендокринології, ORCID: 0000-0003-4456-8960.

**Особистий внесок:** Лучицький В.Є. – концепція роботи, аналіз літератури, написання та оформлення статті; Лучицький Є.В. – аналіз літератури, написання статті; Зубкова Г.А. – аналіз літератури, статистична обробка даних; Шелковой Є.А. – проведення ультразвукових досліджень стану судин статевого члена; Рибальченко В.М. – виконання лабораторних досліджень; Складанна І.І. – виконання лабораторних досліджень.

**Фінансування:** стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

**Декларація з етики:** автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

**Стаття:** надійшла до редакції 14.07.2025; перероблена 30.07.2025; прийнята до друку 05.09.2025; надрукована 30.09.2025.

**For citation:** Luchytskyi VE, Luchytskyi EV, Zubkova GA, Shelkovoy EA, Rybalchenko VM, Skladanna II. The state of reproductive and sexual function in men after COVID-19. Endokrynologia. 2025;30(3):191-199. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-3.191.

**Correspondence address:** Luchytskyi Vitaliy Yevhenovych; vitaliy.luchytskyi@gmail.com; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

**Information about the authors:** Luchytskyi Vitaliy Yevhenovych, Dr. Sci. (Medicine), Senior Scientist, Head of the Department of Reproductive Endocrinology, ORCID: 0000-0002-3515-3264; Luchytskyi Yevhen Vitaliiiovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Chief Researcher of the Department of Reproductive Endocrinology Reproductive Endocrinology, ORCID 0000-0003-4894-5110; Zubkova Halyna Anatoliivna, Cand. Sci. (Biology), Senior Scientist, Chief Researcher of the Department of Reproductive Endocrinology, ORCID: 0000-0001-9555-1689; Shelkovoy Yevgeniy Anatoliiovych, Junior Researcher of the Department of Reproductive Endocrinology, Ultrasound Diagnostic Doctor, ORCID: 0009-0005-2255-5773; Rybalchenko Viktoriya Mykhailivna, Senior Researcher of the Department of Reproductive Endocrinology, ORCID: 0000-0001-9971-3526; Skladanna Inna Ivanivna, Junior Researcher of the Department of Reproductive Endocrinology, ORCID: 0000-0003-4456-8960.

**Personal contribution:** Luchytskyi V.Ye. – work concept, analysis of literature, writing and design of the article; Luchytskyi Ye.V. – literature analysis, article writing; Zubkova H.A. – literature analysis, statistical data processing; Shelkovoy Ye.A. – ultrasound diagnostic of penile blood vessels; Rybalchenko V.M. – performing laboratory tests; Skladanna I.I. – performing laboratory tests.

**Funding:** the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

**Declaration of ethics:** The authors declare that there is no conflict of interest or financial commitment.

**Article:** received July 14, 2025; revised July 30, 2025; accepted September 05, 2025; published September 30, 2025.