

КАЧЕСТВО ЭЯКУЛЯТА У МУЖЧИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, ВАКЦИНИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОМ ГАМКОВИДВАК (СПУТНИК V)



© Д.И. Есауленко^{1*}, Р.В. Роживанов², В.В. Шишкина¹

¹Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Заболевание COVID-19 при сахарном диабете 2 типа (СД2) часто имеет тяжелое течение, в связи с чем рационально применять вакцинацию. Однако у многих пациентов возникают опасения о ее влиянии на фертильность, в связи с этим представляет интерес исследование этого влияния.

ЦЕЛЬ. Оценка качества эякулята на фоне применения вакцины ГамКовидВак (Спутник V) при СД2.

МЕТОДЫ. В пилотное наблюдательное проспективное исследование были включены 30 мужчин с СД2. Период исследования — с февраля 2021 по июнь 2021 г. Изучался анамнез, определялись уровни гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), общего тестостерона крови, параметры спермограммы. Сравнение групп осуществлялось с использованием теста Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У 19 пациентов (63%) отмечалось повышение температуры длительностью до 2 сут, у 26 (87%) — боль в месте инъекции (длительностью до 5 сут) после введения препарата ГамКовидВак. Несмотря на наблюдаемые у ряда пациентов общесоматические побочные эффекты от введения вакцины, не было отмечено статистически значимых изменений в концентрации сперматозоидов, их жизнеспособности, подвижности и морфологии. Уровни HbA_{1c} и общего тестостерона также статистически значимо не изменились.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Не выявлено отрицательного влияния вакцины на качество эякулята, уровни тестостерона и компенсацию углеводного обмена.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мужчины; спермограмма; ГамКовидВак; сахарный диабет 2 типа; эякулят

QUALITY OF EJACULATE OF MALE PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS (DM), VACCINATED WITH GAMCOVIDVAC (SPUTNIK V)

© Dmitry I. Esaulenko^{1*}, Roman R. Rozhivanov², Viktoria V. Shishkina¹

¹Voronezh state medical university named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: New coronavirus infection (Covid-19) in patients with diabetes type 2 mellitus (DM) often has severe clinical course and manifestation. This comorbidity is a reasonable indication for vaccination. Male patients are often concerned about the vaccination impact on their fertility, so the current research of this issue seems to be essential and relevant.

AIMS: To evaluate the quality of ejaculate in type 2 diabetes mellitus (DM) patients, vaccinated by GamCovidVac (Sputnik V).

MATERIALS AND METHODS: The pilot observational prospective study included 30 males with type 2 diabetes mellitus (DM). The study continued from February 2021 till June 2021. The research design involved medical history analysis, glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) tests, total testosterone level in blood measurement, semen analysis (sperm count test). Group comparison was performed by Wilcoxon Signed Ranks Test. The differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

RESULTS: After vaccination 19 patients (63%) demonstrated a temperature rise which lasted for 2 days; 26 patients (87%) complained of tenderness in the injections site which lasted up to 5 days. Though a few patients reported general somatic side effects after the vaccination, there have been no statistically significant deviations in sperm count, viability, function and morphology. The levels of glycosylated hemoglobin and total testosterone remained unchanged.

CONCLUSION: The study revealed no negative impact of GamCovidVac on ejaculate quality, total testosterone level and compensation of carbohydrate metabolism.

KEYWORDS: males; semen analysis (sperm count test); GamCovidVac; diabetes mellitus; ejaculate

В конце 2019 г. в мире возникла новая коронавирусная инфекция, которая была впервые выявлена в Китае, а ее возбудителю дано название SARS-CoV-2 [1]. С декабря 2019 г. по март 2020 г. вирус распространился на территории страны, в которой подтвержденные случаи заболевания были зарегистрированы во всех административных образованиях [2]. С конца января 2020 г. случаи заболевания регистрировались уже по всему миру [3]. 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила о начале пандемии [4]. Заболевание COVID-19 при сахарном диабете 2 типа (СД2) часто имеет тяжелое течение, в связи с чем рационально применять вакцинацию [1]. В связи с тяжелой эпидемиологической обстановкой по COVID-19 по экстренным показаниям зарегистрирована новая вакцина ГамКовидВак (Спутник V) [5]. Однако у многих пациентов возникают опасения в отношении ее безопасности и влияния на фертильность. В связи с этим вызывает интерес оценка этого влияния, что и является обоснованием актуальности нашего исследования.

ЦЕЛЬ

Оценка качества эякулята на фоне применения вакцины ГамКовидВак (Спутник V) при СД2.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Пилотное наблюдательное проспективное исследование.

Критерии соответствия

Критерием включения в исследование являлись: мужской пол, СД2, возраст пациента 40–50 лет. Критерии исключения: объем любого из яичек менее 15 мл, нарушения кариотипа, задержка полового развития, наличие в анамнезе крипторхизма, варикоцеле, воспалительных заболеваний, опухолей, травм или хирургических вмешательств на половых органах и области головного мозга, включая гипофиз, криптозооспермия, азооспермия, бактериоспермия, лейкоспермия, урогенитальные инфекции, носительство антиспермальных антител, гипогонадизм, невыполнение программы исследования, противопоказания к вакцинации в соответствии с официальной инструкцией [5].

Условия проведения

Медицинские данные получены в БУЗ ВО «Воронежский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи».

Продолжительность исследования

Период сбора материала с февраля 2021 по июнь 2021 г. Данные были получены двукратно.

Описание медицинского вмешательства

Осуществлялся забор крови в пробирки типа «вакутейнер» в утреннее время натощак из локтевой вены, а также эякулята в стерильные контейнеры путем мастурбации (половое воздержание 3–5 сут) перед вакцинацией и через 90 дней. Все пациенты получили обе дозы вакцины ГамКовидВак в соответствии с официальной инструкцией к препарату [5].

Основной исход исследования

Основным исходом исследования является получение данных о динамике показателей качества эякулята на фоне вакцинации препаратом ГамКовидВак у пациентов с СД2.

Дополнительные исходы исследования

Получение данных о динамике показателей гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и уровня общего тестостерона на фоне вакцинации препаратом ГамКовидВак у пациентов с СД2.

Методы регистрации исходов

Анамнестические данные были получены путем опроса, а также анализа карты государственного регистра сахарного диабета. Уровни общего тестостерона определялись на анализаторе Architect i2000 (Abbot, США) методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах, а HbA_{1c} — на анализаторе CAPILLARYS-2 (Sebia, США) методом капиллярного электрофореза. Оценка спермограмм осуществлялась в соответствии с рекомендациями ВОЗ, 2010 г., путем световой микроскопии с помощью микроскопа Olimpus 41 CX (Япония) и камеры Маклера того же производителя [6].

Этическая экспертиза

Этический комитет ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России постановил одобрить проведение исследования «Репродуктивная реабилитация мужчин с сахарным диабетом 2 типа» (протокол №7 от 22.10.2020). Представляемая работа является фрагментом исследования. Всеми пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: исследование пилотное, объем выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных: статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc. США, версия 8.0); количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка; сравнение групп осуществлялось непараметрическим методом с использованием теста Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование были включены 30 мужчин с СД2 медиана возраста 46 [42; 48] лет, медиана индекса массы тела — 26,9 [25,7; 28,7] кг/м².

Основные результаты исследования

Несмотря на наблюдаемые у ряда пациентов общесоматические побочные эффекты от введения вакцины, не было отмечено статистически значимых изменений в концентрации сперматозоидов, их жизнеспособности, подвижности и морфологии (табл. 1).

Таблица 1. Динамика исследуемых показателей сперматозоидов

| Показатель | До вакцинации (n=30) | Через 90 дней (n=30) | p* |
|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------|
| Кол-во, млн в мл | 26 [18; 37] | 28 [21; 42] | 0,190 |
| Живые, % | 89 [82; 91] | 89 [81; 95] | 0,336 |
| Подвижность A+B, % | 47 [22; 62] | 36 [22; 59] | 0,713 |
| Норм. формы, % | 3 [2; 8] | 4 [3; 7] | 0,301 |
| Уровень общего тестостерона, нмоль/л | 16,6 [14,0; 20,9] | 15,8 [14,6; 21,0] | 0,393 |
| Уровень гликированного гемоглобина, % | 6,4 [6,1; 7,4] | 6,5 [6,0; 7,2] | 0,862 |

Примечания: *метод Вилкоксона; данные представлены в виде медиан, границ интерквартильного отрезка.

Кроме того, уровни HbA_{1c} и общего тестостерона также статистически значимо не изменились.

Нежелательные явления

У 19 пациентов (63%) отмечалось повышение температуры тела длительностью до 2 сут, у 26 (87%) — боль в месте инъекции (длительностью до 5 сут) после введения препарата ГамКовидВак.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Вакцинация препаратом ГамКовидВак (Спутник V) не оказала влияния на показатели качества эякулята, уровни общего тестостерона и компенсацию углеводного обмена.

Обсуждение основного результата исследования

Имеются лишь единичные исследования, в которых изучалось влияние вакцинации на репродуктивную функцию человека. В качестве возможного механизма нарушения репродуктивной функции под действием вакцинации является развитие аутоиммунного процесса с вовлечением гонад [7]. Было экспериментально установлено, что введение столбнячного анатоксина вместе с адьювантами может иметь риск в отношении нарушений функции репродуктивной системы [7]. Кроме того, проводилось сравнение параметров спермограммы и необходимости проведения программ вспомогательных репродуктивных технологий вследствие развития бесплодия у вакцинированных и невакцинированных мужчин при вакцинации сибиреязвенной вакциной, отрицательного влияния выявлено не было [8]. Однако эти исследования не касались вакцин от коронавирусной инфекции. С.А. Зайцевская и соавт. (2020) в своем обзоре, включившем данные публикаций, представленных в базе данных PubMed по данной теме, отмечают, что в литературе прошлых лет не описано ни одного проспективного исследования, в котором бы изучалось влияние вакцин на репродуктивную функцию человека, данные о возможном негативном влиянии вакцин носят предположительный характер, поэтому необходимо проведение исследований по изучению влияния различных видов вакцин на репродуктивную функцию. В нашем исследовании мы не выявили негативного влияния изучаемой вакцины на показатели качества эякулята, а также на другие параметры – углеводный обмен и уровень тестостерона, что согласуется с данными литературы [9].

В других работах, появившихся только в текущем году, также не выявлено отрицательного воздействия вакцины ГамКовидВак на качество эякулята. Так, в одной из работ в пилотное наблюдательное проспективное исследование были включены 30 мужчин с нормозооспермией и 30 с патозооспермией, вакцинированных препаратом ГамКовидВак. Влияния вакцинации ни на уровни общего тестостерона, ни на параметры спермограммы у пациентов с патозооспермией выявлено не было. В группе пациентов с нормозооспермией среди пациентов с ухудшением подвижности сперматозоидов, которая составляла -5 [-7; -3]% и не имела клинического значения, статистически значимо чаще отмечалось повышение температуры после вакцинации [10]. В другом исследовании, включившем 44 мужчин репродуктивного возраста, не имеющих лабораторно подтвержденного COVID-19 в анамнезе и вакцинированных вакциной ГамКовидВак, сравнительный анализ показателей спермограммы до и после вакцинации против COVID-19 выявил некоторые изменения, но они укладывались в интервал нормативных значений и характеризовались как нормозооспермия. Следует отметить, что все показатели гормонального профиля и параклинических данных находились в пределах референсных значений. Полученные в ходе данного исследования результаты свидетельствовали об отсутствии неблагоприятного влияния вакцины [11]. В еще одной работе оценивалось влияние вакцинации против COVID-19 ГамКовидВак на молекулярно-генетические характеристики эякулята на основании анализа профиля экспрессии генов у 6 мужчин репродуктивного возраста, не имеющих лабораторно подтвержденного COVID-19 в анамнезе. Группу контроля составили 4 мужчин. Сравнительный анализ паттерна экспрессии генов в образцах эякулята, полученных до и после вакцинации от COVID-19, не выявил статистически значимых изменений в функционировании внутриклеточных молекулярных путей. Полученные в ходе данного исследования результаты свидетельствуют об отсутствии неблагоприятного влияния вакцины на молекулярно-генетические характеристики эякулята [12]. В зарубежном исследовании применялась вакцина другого типа, созданная на основе мРНК, и также проводилась оценка ее негативного влияния на показатели сперматогенеза у 45 мужчин репродуктивного возраста. Авторами не было отмечено никаких клинически значимых изменений в показателях качества эякулята после вакцинации [13]. Этого нельзя сказать о мужчинах, перенесших COVID-19. В литературном обзоре 2020 г. авторы приводят множество исследований, демонстрирующих

наличие негативного влияния коронавируса на сперматогенез [14]. Наличие рецептора ACE2 обнаружено на клетках Сертоли и сперматогониях, что позволяет вирусу активно проникать в эти клетки и подвергать их деструкции. Ситуация усугубляется тем, что коронавирус также способен поражать и клетки Лейдига, приводя к развитию гипогонадизма. Так, в одном из исследований, включившем 143 пациента, перенесших COVID-19, распространенность гипогонадизма составила 28,7% [15]. В другом исследовании пациенты были разделены на две группы: 1-я группа — 35 мужчин со среднетяжелой и тяжелой формой COVID-19 с наличием коморбидности в возрасте 53,5±14 года и 2-я группа — 49 мужчин со среднетяжелой формой COVID-19 без коморбидности в возрасте 31,9±13 года [16]. Распространенность гипогонадизма в 1-й группе составила 75,6%, а во 2-й — 20,6%. Таким образом, COVID-19 действительно влияет на мужское репродуктивное здоровье, в отличие от вакцинации.

Ограничения исследования

Формирование выборки проводилось из пациентов, наблюдавшихся в региональном медицинском центре, следовательно, результаты в общей популяции могут

отличаться. Также ограничением является малый размер выборки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Не выявлено отрицательного влияния вакцины на качество эякулята, уровни общего тестостерона и компенсацию углеводного обмена.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено при поддержке ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России из внебюджетных средств.

Конфликт интересов. Есауленко Д.И. — конфликт интересов отсутствует; Роживанов Р.В. — конфликт интересов отсутствует; Шишкина В.В. — конфликт интересов отсутствует.

Участие авторов. Есауленко Д.И. — сбор и обработка научного материала, написание текста; Роживанов Р.В. — разработка концепции исследования, обработка научного материала, редактирование текста; Шишкина В.В. — разработка концепции исследования, редактирование текста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 6.0 (28.04.20). Министерство здравоохранения Российской Федерации. — 165 с. [Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Vremennyye metodicheskie rekomendacii. Versija 6.0 (28.04.20). Ministerstvo zdavoohranenija Rossijskoj Federacii. 165 s. (In Russ.)].
- Wu P, Hao X, Lau EHY, et al. Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020. *Eurosurveillance*. 2020;25(3):2000044. doi: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000044>
- Li X, Zai J, Wang X, Li Y. Potential of large "first generation" human-to-human transmission of 2019-nCoV. *J Med Virol*. 2020;92(4):448-454. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.25693>
- World Health Organization. Infection prevention and control guidance for long-term care facilities in the context of COVID-19: interim guidance, 21 March 2020. World Health Organization; 2020.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ГамКовидВак, Комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2 / версия 28.12.2020 (ЛП-006395-110820, с изм. №1, 3, 5, 6) Минздрава России. [Instrukcija po medicinskomu primeneniju lekarstvennogo preparata GamKovidVak, Kombinirovannaja vektornaja vakcina dlja profilaktiki koronavirusnoj infekcii, vyzyvaemoj virusom SARS-CoV-2 /versija 28.12.2020 (LP-006395-110820, s izm. №1, 3, 5, 6) Minzdrava Rossii. (In Russ.)].
- WHO, 2010. WHO laboratory manual for the Examination and processing of human semen. Fifth edition, 2012.
- Cruz-Tapias P, Blank M, Anaya J-M, Shoenfeld Y. Infections and vaccines in the etiology of antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24(4):389-393. doi: <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32835448b8>
- Catherino WH, Levi A, Kao TC, Leondires MP, McKeeby J, Segars JH. Anthrax vaccine does not affect semen parameters, embryo quality, or pregnancy outcome in couples with a vaccinated male military service member. *Fertil Steril*. 2005. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.07.965>
- Зайцевская С.А., Долгушина Н.В., Сухих Г.Т. Влияние вакцин на репродуктивную систему // *Акушерство и гинекология*. — 2020. — Т. 9. — С. 5-10. [Zajcevskaja SA, Dolgushina NV, Suhikh GT. Vlijanie vakcin na reproduktivnuju sistemu. *Akusherstvo i ginekologija*. 2020;9:5-10. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2020.9.5-10>
- Роживанов Р.В., Мокрышева Н.Г. Качество эякулята и уровни тестостерона у мужчин, вакцинированных препаратом Гам-Ковид-Вак (Спутник-V) // *Проблемы репродукции*. — 2021. — Т. 27. — №4. — С. 1-4. [Rozhivanov RV, Mokrysheva NG. Ejaculate quality and testosterone levels in men vaccinated with Gam-Covid-Vac (Sputnik-V). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2021;27(4):22-25. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/repro20212704100>
- Елагин В.В., Адамян Л.В., Вечорко В.И., и др. Вакцинация против COVID-19 и репродуктивное здоровье мужчин (предварительные данные) // *Проблемы репродукции*. — 2021. — Т. 27. — №4. — С. 17-21. [Elagin VV, Adamyan LV, Vechorko VI, et al. COVID-19 vaccine and male reproductive health (preliminary data). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2021;27(4):17-21. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/repro20212704117>
- Адамян Л.В., Вечорко В.И., Елагин В.В., и др. Вакцинация против COVID-19 не влияет на репродуктивное здоровье мужчин (по данным РНК-секвенирования) // *Проблемы репродукции*. — 2021. — Т. 27. — №5. — С. 8-12. [Adamyan LV, Vechorko VI, Elagin VV, et al. COVID-19 vaccine does not affect male reproductive health (based on RNA-sequencing data). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2021;27(5):8-12. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/repro2021270510>
- Gonzalez DC, Nassau DE, Khodamoradi K, et al. Sperm Parameters before and after COVID-19 mRNA Vaccination. *JAMA — J Am Med Assoc*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.9976>
- Khalili MA, Leisegang K, Majzoub A, et al. Male Fertility and the COVID-19 Pandemic: Systematic Review of the Literature. *World J Mens Health*. 2020;38(4):506. doi: <https://doi.org/10.5534/wjmh.200134>
- Moreno-Perez O, Merino E, Alfayate R, et al. Male pituitary-gonadal axis dysfunction in post-acute COVID-19 syndrome — Prevalence and associated factors: A Mediterranean case series. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;12. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14537>
- Das L, Dutta P, Walia R, et al. Spectrum of Endocrine Dysfunction and Association With Disease Severity in Patients With COVID-19: Insights From a Cross-Sectional, Observational Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.645787>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Есауленко Дмитрий Игоревич**, к.м.н. [**Dmitry I. Esaulenko**, MD, PhD]; адрес: Россия, 394036, Воронеж, Московский проспект, д. 185 [address: 185 Dm. Moscow prospect, 394036 Voronezh, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6148-8834>; eLibrary SPIN: 2983-7767; e-mail: desaulenko79@gmail.com

Роживанов Роман Викторович, д.м.н. [Roman V. Rozhivanov, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5386-4289>; eLibrary SPIN: 8052-3310; e-mail: rrozhivanov@mail.ru

Виктория Викторовна Шишкина, к.м.н. [Viktoria V. Shishkina, MD, PhD]; адрес: Россия, 394036, Воронеж, Московский проспект, д. 185 [address: 185 Dm. Moscow prospect, 394036 Voronezh, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9185-4578>; eLibrary SPIN: 9339-7794; e-mail: 4128069@gmail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Есауленко Д.И., Роживанов Р.В., Шишкина В.В. Качество эякулята у мужчин с сахарным диабетом 2 типа, вакцинированных препаратом ГамКовидВак (Спутник V) // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №5. — С. 422-426. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12775>

TO CITE THIS ARTICLE:

Esaulenko DI, Rozhivanov RR, Shishkina VV. Quality of ejaculate of male patients with type 2 diabetes mellitus (DM), vaccinated with GamCovidVac (Sputnik V). *Diabetes Mellitus*. 2021;24(5):422-426. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12775>