

УДК 616.69-008.8: 616.98:615.37
<https://doi.org/10.21886/2308-6424-2023-11-1-125-133>



Патологические находки в спермограмме у пациентов, перенёсших COVID-19, и влияние различных вакцин от SARS-COV-2 на сперматогенез

© Халид С. Ибишев, Ян О. Прокоп

Ростовский государственный медицинский университет [Ростов-на-Дону, Россия]

Аннотация

Репродуктивное здоровье мужчин зависит от множества факторов, к которым в том числе относится и наличие или отсутствие инфекционных заболеваний в репродуктивной системе организма. В последние три года во всём мире, в том числе и в России, растёт количество людей, заболевших новой вирусной инфекцией (COVID-19), вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, который вызывает дисфункцию и оказывает негативное действие на многие органы и системы организма, в том числе и репродуктивные органы, что отражается в аномальных показателях спермограммы. Несмотря на высокую эффективность и небольшое количество побочных эффектов, обнаруженных в клинических испытаниях, только 56% людей в США и 49% в России сообщили о желании получить вакцину. Одной из причин недоверия к вакцинам является потенциальное негативное влияние на фертильность. Обзор публикаций посвящён изучению влияния SARS-CoV-2 и вакцинации на репродуктивное здоровье мужчин. Поиск проведён с использованием баз данных Medline, PubMed, EMBASE.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье; infertility; коронавирусная инфекция; COVID-19; SARS-CoV-2; спермограмма; вакцинация

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Этическое заявление.** Исследование выполнено в рамках диссертационной работы, одобренной локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (Протокол № 1/22 от 13 января 2022 года). **Вклад авторов.** Х.С. Ибишев — концепция исследования, критический обзор, научное редактирование; научное руководство; Я.О. Прокоп — обзор литературы, систематизация данных; написание текста рукописи.

✉ **Корреспондирующий автор:** Халид Сулейманович Ибишев; e-mail: ibishev22@mail.ru

Поступила в редакцию: 02.10.2022. **Принята к публикации:** 10.01.2023. **Опубликована:** 26.03.2023.

Для цитирования: Ибишев Х.С., Прокоп Я.О. Патологические находки в спермограмме у пациентов, перенёсших COVID-19, и влияние различных вакцин от SARS-COV-2 на сперматогенез. *Вестник урологии*. 2023;11(1):125-133. DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-1-125-133.

Pathological findings in semen analysis from COVID-19 survivors and the impact of various SARS-COV-2 vaccines on spermatogenesis

© Khalid S. Ibishev, Jan O. Prokop

Rostov State Medical University [Rostov-on-Don, Russian Federation]

Abstract

Male reproductive health depends on many factors, including whether infectious diseases occur in the reproductive system. Such changes may be reflected in the semen analysis. In the past three years, the number of individuals who fell ill with COVID-19 caused by SARS-CoV-2 has been growing worldwide, including in Russia. This infection causes dysfunction and a negative effect on many organs and systems, including reproductive organs, which is reflected in abnormal semen parameters. Despite the high efficacy and small number of side effects found in clinical trials, only 56% of the population in the US and 49% in the Russian Federation reported wanting the vaccine. One of the reasons for distrust of vaccines is the potential negative impact on fertility. A literature review is devoted to the study of the effect of SARS-CoV-2 and vaccination on male reproductive health. The search was carried out using Medline, PubMed, and EMBASE databases.

Keywords: reproductive health; infertility; COVID-19; SARS-CoV-2; semen analysis; vaccination

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest. **Ethical statement.** The study was performed as part of a thesis approved by the Ethics Committee of the Rostov State Medical University (Protocol No. 1/22 signed January 13, 2022). **Authors' contribution:** Kh.S. Ibishev — study concept, critical review, scientific editing; supervision; Ya.O. Prokop — literature review, data acquisition; drafting the manuscript.

✉ **Corresponding author:** Khalid S. Ibishev; e-mail: ibishev22@mail.ru

Received: 10/02/2022. **Accepted:** 01/10/2023. **Published:** 03/26/2023.

For citation: Ibishev Kh.S., Prokop Ya.O. Pathological findings in semen analysis from COVID-19 survivors and the impact of various SARS-COV-2 vaccines on spermatogenesis. *Urology Herald*. 2023;11(1):125-133. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-1-125-133.

Введение

С момента первоначальной вспышки в декабре 2019 года новая коронавирусная болезнь (COVID-19) быстро распространилась и превратилась в глобальную чрезвычайную ситуацию в области здравоохранения, затрагивающую многие аспекты повседневной жизни людей. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила, что на сегодняшний день COVID-19 подтверждён более чем у 489 миллионов человек во всем мире. Коронавирус, вызвавший эту эпидемию, названный ВОЗ коронавирусом тяжёлого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), на 79% совпадает с последовательностью человеческого коронавируса SARS-CoV, вызвавшего пандемию атипичной пневмонии в 2002 году [1 – 3].

Аналогично, по сравнению с SARS-CoV, SARS-CoV-2 также использует ангиотензин, превращающий фермент II (ACE2) в качестве рецептора для проникновения в клетки-хозяева [2 – 4]. Анализ профилей экспрессии одноклеточной РНК человека выявил экспрессию ACE2 в сперматогониях, клетках Leydig и Sertoli, а также в эпителиальных клетках предстательной железы, а также вызывать нарушения в гипоталамо-гипофизарной цепи, что вместе приводит к нарушениям репродуктивного здоровья у пациентов, перенёсших COVID-19 [5, 6].

Неоднократно публиковались исследования о том, что РНК SARS-CoV-2 не была обнаружена в образцах спермы, перенёсших острую инфекцию выздоравливающих или выздоровевших пациентов [7 – 9]. Вместе с тем, существует множество работ, доказывающих наличие изменений в спермограмме у пациентов, перенёсших COVID-19. Наиболее актуальные из них на момент публикации будут рассмотрены в данной статье. Механизм возникновения данных нарушений является дискуссионным вопросом. Однако уже на данном этапе понятно, что данные патологические изменения приводят к снижению репродуктивного потенциала мужского населения.

Цель исследования: провести анализ литературы, изучающей влияние SARS-CoV-2, и наиболее доступных вакцин от COVID-19 на репродуктивный потенциал мужчин.

Материалы и методы

Электронный поиск литературы был проведён с использованием базы данных Medline, PubMed, EMBASE для того, чтобы выделить соответствующие исследования, проведённые в 2020 – 2021 годах, которые имеют отношение к анализу влияния SARS-CoV-2 на репродуктивное здоровье мужчин. В настоящий обзор вошли 12 источников. Отбор литературы осуществляли по критериям практической значимости, а также импакт-фактору журнала, в котором была опубликована статья. Ключевыми словами, по которым проходил поиск статей, являлись «COVID-19», «SARS COV-2», «semen», «vaccine». Из выборки были исключены литературные обзоры других статей и мнения других авторов о проведённых исследованиях.

Результаты

Механизм воздействия SARS-CoV-2 на репродуктивные органы и патологические находки в них. Патогенность коронавируса зависит от его проникновения через связывание его вирусного шиповидного белка (S) с рецептором ангиотензин превращающего фермента 2 (АПФ2) и от праймирования S-белка трансмембранной сериновой протеазой II типа (TMPRSS2) [2 – 4, 10 – 13].

Рецептор АПФ 2 — регулятор артериального давления через ренин-ангиотензиноподобную систему, который обеспечивает проникновение вируса в клетки человека и его патогенность. АПФ 2 обнаруживается во множестве органов, включая яички и их придатки, простату, почки и кишечник [14].

TMPRSS2 активирует шиповидный белок на внешней оболочке вируса и облегчает проникновение в клетку. Экспрессия гена TMPRSS2 стимулируется только через

рецептор андрогена и увеличивается при воздействии андрогенов [15 – 18].

В последнее время сообщения о частоте патологии яичек при COVID-19 становятся всё более убедительными. Посмертные исследования яичек человека позволяют предположить, что инфекции SARS-CoV-2 приводят к воспалению яичек, отёку и дегенерации сперматогенных клеток в связи с инфильтрацией CD3 + и CD68 + иммунными клетками по аналогии с SARS [19].

Данные изменения можно заподозрить при клиническом наблюдении, у пациентов отмечается снижение гемодинамики тестикул и снижение уровня тестостерона сыворотки [20], также отмечается, что из-за снижения уровня тестостерона снижается иммунный ответ у пациентов, что может отрицательно сказаться на тяжести COVID-19 [21 – 23].

В исследовании, опубликованном в сентябре 2020 года в журнале Европейской Ассоциации Урологов, Dr. Mig Yang с соавторами по результатам патологоанатомического исследования обнаружил гибель клеток Leydig и Sertoli у больных, скончавшихся от COVID-19 [24]. Наше исследование, проведённое на базе РостГМУ, в котором участвовали пациенты с идиопатическим бесплодием, только подтверждает находку доктора Mig Yang и его коллег [25].

Патология эякулята во время и после COVID-19. Тема влияния COVID-19 на репродуктивное здоровье мужчин имеет огромное значение. Множество исследователей обращают внимание на нарушения, возникающие у пациентов перенёсших COVID-19.

Так, в краткосрочном исследовании, проведённом в США доктором G. Erbay et al., приняли участие 69 мужчин, перенёсших COVID-19, из которых 26 мужчин — с лёгким течением заболевания, 43 мужчины — со среднетяжёлым течением заболевания [26]. Из исследования были исключены пациенты моложе 20 и старше 45 лет, пациенты с приёмом гормональных препаратов в анамнезе, которые могут повлиять на сперматогенез, пациенты с олигозооспермией или азооспермией, пациенты с операциями на яичках в анамнезе (неопущение яичка, варикоцеле, водянка яичка, перекрут яичка, опухоль яичка), те, у кого в анамнезе была лучевая терапия органов малого таза, те, кто перенёс ме-

тоды вспомогательной репродукции, и те, кто получил медикаментозную терапию для увеличения общего количества сперматозоидов и подвижности сперматозоидов. В исследовании не было обнаружено статистически значимой разницы между группами, с точки зрения демографических данных и медикаментозного лечения COVID-19. В качестве лечения применялись фавипиравир, гидроксихлорохин, эноксапарин натрия, парацетамол при лихорадке и болевом синдроме, антибактериальная терапия и терапия глюкокортикостероидами не применялись. Лихорадка присутствовала у 18 из 26 пациентов в группе с лёгкими симптомами и у 31 из 43 — в группе с умеренными симптомами. Эндотрахеальная интубация не потребовалась ни одному пациенту. В группе с лёгкой симптоматикой прогрессивная и общая подвижность и жизнеспособность сперматозоидов снизились по сравнению с периодом до болезни, в то время как в группе с умеренной симптоматикой заболевание отрицательно повлияло на все параметры сперматозоидов. Пациенты в группе с лёгкими симптомами были дополнительно разделены на две подгруппы с лихорадкой и без неё, было изучено влияние лихорадки на параметры спермы. Обнаружено, что в обеих подгруппах не было отрицательного влияния на параметры спермы из-за лихорадки.

Можно сказать, что основоположником наблюдения за изменениями в фертильном статусе мужчин, возникающими после перенесённого COVID-19, является группа N. Holtmann [27]. В 2020 году ими было проведено исследование, в котором участвовали 34 пациента: 18 мужчин перенесли COVID-19, 2 — находились в острой фазе заболевания, 14 человек составили контрольную группу. Исследуемая группа не получала противовирусного лечения и терапии кортикостероидами. ПНК SARS-CoV2 не была обнаружена с помощью ПЦР в сперме, в том числе в образцах спермы двух пациентов в острой стадии COVID-19. У пациентов со среднетяжёлым течением заболевания отмечались выраженная астенозооспермия и олигоспермия. Обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов с лихорадкой подобные изменения имели более выраженный характер, а у 9 из 10 больных отмечалась лейкоспермия.

Со временем сообщений о нарушении в спермограмме стали появляться чаще. J. C. Best вместе с коллегами в июле 2021 года опубликовали статью о своём исследовании, в котором приняло участие большее количество пациентов, чем представлено в работе N. Holtmann [28]. В исследовании приняли участие тридцать мужчин с диагнозом «Острая инфекция SARS-CoV-2», заболевание было подтверждено с использованием ПЦР тестирования в реальном времени из образцов мазка из глотки. Образцы спермы были собраны у каждого человека с использованием рассылаемых по почте наборов. Суммарно в исследовании участвовали 60 мужчин, из которых 30 имели подтверждённую ПЦР новую Коронавирусную инфекцию, 30 были здоровыми пациентами, средний возраст исследуемых составил 40 лет. Средняя продолжительность между положительным тестом на SAR-CoV-2 и сбором спермы составила 37 дней. У пациентов с COVID-19 средняя концентрация сперматозоидов была на уровне 11,5 млн/мл, а общее количество — 12,5 млн, что значительно ниже по сравнению с группой не имевших COVID-19, где средняя концентрация была на уровне 21,5 млн/мл, а среднее общее количество — на уровне 59,2 млн.

Насколько долго могут сохраняться изменения в спермограмме после COVID-19? Другие исследователи также находили изменения в спермограмме после перенесённого COVID-19 и попытались узнать, насколько продолжительными могут быть эти изменения.

В исследовании T. H. Guo et al., проведённом в 2021 году, был задействован 41 пациент, выздоровевший после COVID-19, и 50 пациентов контрольной группы [29]. Из 41 исследуемого было выявлено 4 пациента с олигозооспермией, 10 — с тератозооспермией, 18 — с астенозооспермией. По сравнению с контрольной группой концентрация сперматозоидов, подвижность и прогрессивная подвижность были значительно снижены у пациентов при первом отборе проб, который был проведён в среднем через 56 дней после выписки из больницы. При сравнении же характеристик сперматозоидов через некоторое время после выздоровления от COVID-19 общее количество сперматозоидов концентрация сперматозоидов и количество подвижных

и прогрессивно подвижных сперматозоидов у пациентов были значительно увеличены при втором отборе проб, который проводился в среднем через 84 дня после выписки из больницы.

В исследование коллег из Ирана, проведённое в Masih Daneshvari Hospital (Teheran, Iran), включало в себя 84 пациента и 105 человек контрольной группы [30]. Из 84 человек 37 получали терапию глюкокортикоидными и 58 — противовирусную терапию. Среди 84 пациентов с положительным результатом на COVID-19 у 1,2% (1/84) было «лёгкое течение», у 27,4% (23/84) — «средней тяжести», у 32,1% (27/84) — «тяжёлое течение», у 39,3% (33/84) — «критическое состояние». Группа, в которую входили пациенты с COVID-19, имела значительно более низкие уровни объёма спермы, прогрессивной подвижности, морфологии сперматозоидов, концентрации сперматозоидов и количества сперматозоидов по сравнению с контрольной группой. Наблюдалось увеличение количества сперматозоидов по сравнению с исходным уровнем в период от 10 до 60 дней в группе COVID-19, в то время как прогрессивная подвижность увеличивалась по сравнению с исходным уровнем в период от 30 до 60 дней.

COVID-19 приводит к иммунологическому бесплодию? В исследовании G. Donders et al., проведённом в Бельгии, среди 120 мужчин выявили патологические параметры в спермограмме [31]. Четверть (25,4%; 30/118) всех обследованных мужчин после заражения SARS-CoV-2 имели олигозооспермию, 44,1% (52/118) — астенозооспермию, две трети (67,0%; 79/118) — тератозооспермию. После заражения SARS-CoV-2 морфология сперматозоидов была нарушена больше, чем подвижность, а концентрация сперматозоидов была затронута меньше всего. Только 24,6% (29/118) участников имели полностью нормальные параметры сперматозоидов (концентрация, подвижность и морфология). Около трети (38/118) имели астенозооспермию (n = 10) или тератозооспермию (n = 28), 25,4% (30/118) имели два аномальных параметра спермы (9 олигозооспермия и тератозооспермия; 21 астенозооспермия и тератозооспермия), 17,8% (21/118) имели три (олигозооспермия, астенозооспермия и тератозооспермия).

У 106 участников было достаточно подвижных сперматозоидов для выполнения

прямого теста MAR как на IgA, так и на IgG. В 61% образцов спермы (65/106) были обнаружены IgA-антитела, преимущественно локализованные в хвостиках сперматозоидов. У одного участника процент IgA антител сперматозоидов был выше 40%, что указывает на иммунологическое бесплодие (1/106; 0,9%), тогда как у 14 участников процент IgA антител сперматозоидов составлял от 10 до 40% (13,2%, снижение рождаемости). IgG ASA выявлялись реже, чем IgA ASA после COVID-19 (34/106; 32,1%). У двух субъектов более 90% подвижных сперматозоидов содержали IgG-антитела, которые были связаны со всеми сперматозоидами.

Может ли COVID-19 повлиять на результаты ЭКО? Изменения в спермограмме и изменения иммунологического статуса после перенесённого COVID-19 отрицательно сказываются на возможность зачатия у мужчин. Некоторым из них возможно придётся прибегнуть к применению вспомогательных репродуктивных технологий.

Исследователи из KHP в Tongji Hospital (Wuhan, PRC) во главе с доктором M. Wang провели исследование, направленное на оценку влияния инфекции SARS-CoV-2 на параметры спермы и изучение влияния инфекции на результаты экстракорпорально оплодотворения (ЭКО) [32]. В исследовании участвовали 148 здоровых мужчин, не имевших в анамнезе новой короновирусной инфекции и показавших отрицательные тесты на наличие IgG/IgM к SARS-CoV-2, и 50 перенёсших COVID-19. Из этих 50 пациентов 6 (6/50; 12,0%) перенесли COVID-19 в лёгкой форме, в основном отмечая лихорадку, кашель, головную боль, мышечную боль и утомляемость, однако рентгенологических изменений в лёгких у них не было. Один пациент сообщил об аносмии. Семь участников (7/50; 14,0%) были классифицированы как имеющие умеренную инфекцию с типичными проявлениями КТ органов грудной клетки. У остальных 37 (37/50; 74,0%) пациентов инфекция была бессимптомной. Эти пациенты были диагностированы в период с января по март 2020 года. От первого диагноза инфекции SARS-CoV-2 до лечения ЭКО прошло не менее четырёх месяцев.

Среди 50 мужчин с инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе 26 ранее подвергались одному анализу спермы до заражения. После инфицирования у мужчин оказалось

меньше нормальных сперматозоидов с точки зрения их морфологии, хотя все значения всё ещё находились в пределах нормального референтного диапазона.

Анализ данных ЭКО показал, что инфекция SARS-CoV-2 у мужчин не может значительно ухудшить исходы ЭКО с точки зрения клинических исходов, но в то же время в инфицированной группе наблюдалось снижение скорости образования blastocyst и количества доступных blastocyst, что свидетельствует о потенциальном негативном влиянии на эмбриональное развитие.

Влияние вакцинации от COVID-19 на сперматогенез. За период пандемии было разработано несколько высокоэффективных вакцин, которые успешно применяются для профилактики COVID-19. Любая вакцинация имеет побочные реакции. Введение вакцин против COVID-19, как и любых других вакцин, может вызывать побочные эффекты, преимущественно в диапазоне от лёгких до умеренно выраженных, которые самостоятельно разрешаются в течение нескольких дней. К типичным побочным эффектам относятся боль в месте инъекции, лихорадка, утомляемость, головные боли, боли в мышцах, озноб и диарея. К наиболее опасным осложнениям вакцин против COVID-19 исследователи относят тромбозы, перикардиты, эндокардиты и, как следствие, возникающие на их фоне инфаркты миокарда [33 – 35], также отмечено возникновение перитонитов после введения некоторых вакцин от SARS-CoV-2 [36].

С самого начал существовало несколько довольно устойчивых мифов об их патологическом влиянии на различные системы организма. Данные мифы снижают доверие к вакцинации, что, безусловно, подвергает популяцию опасности, но самое печальное в том, что уровень доверия к вакцинации от COVID-19 низок и среди медицинского персонала [37 – 40]. Одной из причин недоверия к вакцинам является мнение общественности о потенциальном негативном влиянии на фертильность [41].

В настоящее время для профилактики COVID-19 активно используются несколько вакцин. По состоянию на 19 августа 2021 в число вакцин, одобренных Всемирной организацией здравоохранения для экстренного применения, вошли препараты Pfizer / BioNTech, Moderna, AstraZeneca,

Johnson & Johnson, Sinopharm и Sinovac. Отталкиваясь от возможного негативного влияния на репродуктивное здоровье самого вируса SARS-COV-2, были проведены несколько исследований направленные на то, чтобы изучить влияние вакцинации от COVID-19 на репродуктивное здоровье мужчин.

В исследовании D. C. Gonzalez et al. были отобраны 45 мужчин, средний возраст которых составлял 28 лет [42]. Мужчины прошли предварительный скрининг, чтобы убедиться, что у них нет проблем с фертильностью. Те, у кого были симптомы COVID-19 или положительный результат теста в течение 90 дней, были исключены. Участники предоставили образец спермы после 2 – 7 дней воздержания до получения первой дозы вакцины и примерно через 70 дней после второй. Из 45 мужчин 21 (46,7%) получили BNT162b2 (вакцина Pfizer-BioNTech), а 24 (53,3%) получили mRNA-1273 (Moderna). Восемь из 45 мужчин имели олигоспермию до введения вакцины (средняя концентрация 8,5 млн/мл [МКИ, 5.1-12]). Из этих 8 у 7 мужчин концентрация сперматозоидов увеличилась до нормозооспермии при последующем наблюдении, а у 1 мужчины осталась олигоспермия. Ни один мужчина не имел азооспермии после вакцинации.

Россия, являясь лидером в разработке вакцины от COVID-19, также провела исследование влияния препарата Гам-Ковид-Вак, хорошо известного под названием Спутник V: были проанализированы средние показатели эякулята в 3 независимых группах, сформированных среди пациентов, обследованных в лаборатории генетики нарушений репродукции ФГБНУ «МГНЦ» в 2021 году: группа сравнения — 759 непривитых мужчин, группа из 73 пациентов, вакцинированных препаратом «Гам-Ковид-Вак» [43]. Срок между вакцинацией двумя компонентами препарата и сдачей эякулята не превышал 75 дней, и группа из 58 пациентов, прошедших вакцинацию более чем за 75 дней до сдачи анализа. При сравнении показателей спермограмм одних и тех же пациентов до и после прохождения процедуры вакцинации не было выявлено статистически значимых различий. Было обнаружено незначительное снижение прогрессивной подвижности сперматозоидов ($19,0 \pm 0,4$ до $13,8 \pm 1,1\%$) и снижение количества морфологически нормаль-

ных форм сперматозоидов ($4,53 \pm 0,12$ до $3,55 \pm 0,31\%$) в группе прошедших вакцинацию в срок менее 75 дней до сдачи анализа. В группе прошедших вакцинацию в срок более 75 дней до сдачи анализа показатели не отличались от таковых в группе непривитых.

В отличие от американских и российских аналогов 2 китайские вакцины на данный момент, используемые в КНР, являются инактивированными вариантами SARS-CoV2. Sinovac-CoronaVac представляет собой инактивированную цельновирусную вакцину с адъювантом гидроксида алюминия. Sinopharm BBIBP-CorV (вакцина Sinopharm COVID-19) — ещё одна широкодоступная инактивированная цельновирусная вакцина, которая также показала высокую эффективность (78,1%) и мало побочных эффектов в клинических исследованиях.

Китайские коллеги, основываясь на полученных ранее данных о патологическом влиянии инфицирования SARS-CoV-2 на сперматогенез, провели когортное исследование в котором участвовало 260 мужчин из которых 105 были привиты инактивированными вакцинами из них 70 Sinovac-CoronaVac и 35 Sinopharm COVID-19 [44]. В результате исследования не удалось выявить никаких существенных различий с точки зрения объёма, концентрации сперматозоидов, количества сперматозоидов, прогрессивной подвижности, общей подвижности и общего количества подвижных сперматозоидов (e) между вакцинированной группой и контрольной группой. Точно так же не было обнаружено статистических различий в качестве эмбрионов после ЭКО между этими двумя группами.

Обсуждение

В последнее время сообщения о частоте патологии яичек при COVID-19 становятся все более убедительными. Посмертные и прижизненные исследования тканей яичек позволяют предположить, что инфекция SARS-CoV-2 приводит к иммунным нарушениям в тканях тестикул [13, 14]. Подобные нарушения находят отражение в анализах спермограммы.

Анализ параметров спермы является одним из самых основных и важных способов оценки мужской фертильности. Снижение параметров спермы тесно связано с мужским бесплодием. В настоящее время опу-

бликовано несколько исследований, оценивающих параметры спермы при COVID-19, большинство из них представлены в данном обзоре.

И, хотя вирус SARS-CoV-2 не обнаруживается в сперме, у пациентов, перенёсших COVID-19, отмечается олигозооспермия, астенозооспермию, тератозооспермию. Примерно в 20% случаев имеет место комбинация данных нарушений. У пациентов, перенёсших COVID-19, отмечается рост титра антиспермальных антител, что может говорить об иммунологическом аспекте нарушений фертильности, данные факты подтверждаются гистологическими находками.

Несмотря на то, что снижение параметров качества спермы было наибольшим у мужчин, прошедших тестирование вскоре после выздоровления от COVID-19, изменения сохранялись длительный срок. Поскольку цикл сперматогенеза у человека в среднем составляет примерно 72 дня, эти данные свидетельствуют о том, что последствия COVID-19 могут сохраняться в течение одного цикла сперматогенеза. Об этом стоит предупреждать пациентов, планирующих беременность.

Внушает надежду тот факт, что перенесённая коронавирусная инфекция не влияет на результаты ЭКО и пациентам, перенёсшим COVID-19 и имеющим проблемы с зачатием, можно рекомендовать ЭКО как один из методов вспомогательных репродуктивных технологий, но стоит помнить, что в исследовании, проведённом в г. Ухань (Китай), отмечена возможность потенциального негативного влияния перенесённого COVID-19 на эмбриональное развитие,

но данный факт требует более детального наблюдения и исследования.

На данный момент существующие вакцины показали высокую эффективность и достаточную безопасность и обоснованно рекомендуются как одно из средств защиты от COVID-19. В отношении влияния изученных вакцин на фертильность не выявлено статистически значимых изменений репродуктивного потенциала у мужчин, привитых существующими вакцинами.

Выводы

1. Доказаны патологические изменения в репродуктивных органах у пациентов перенесших COVID-19

2. Заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2, приводит к нарушениям в спермограмме, которые могут быть обнаружены у пациентов, недавно перенёсших COVID-19.

3. Патологические изменения у пациентов, перенёсших COVID-19, могут сохраняться на протяжении длительного срока до 72 дней, что в среднем составляет 1 цикл сперматогенеза.

4. Механизм возникающих нарушений может иметь иммунологический характер из-за роста уровня антиспермальных антител у пациентов, перенёсших Новую Коронавирусную инфекцию.

5. Существующие вакцины, защищающие от тяжёлых форм COVID-19, достаточно эффективны в этом отношении, относительно безопасны и не влияют на репродуктивное здоровье вакцинированных мужчин.

Список литературы | References

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
2. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270-273. Erratum in: *Nature.* 2020;588(7836):E6. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7
3. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, Bi Y, Ma X, Zhan F, Wang L, Hu T, Zhou H, Hu Z, Zhou W, Zhao L, Chen J, Meng Y, Wang J, Lin Y, Yuan J, Xie Z, Ma J, Liu WJ, Wang D, Xu W, Holmes EC, Gao GF, Wu G, Chen W, Shi W, Tan W. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565-574. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
4. Jaleldine N, Bouzid A, Hachim M, Sharif-Askari NS, Mahboub B, Senok A, Halwani R, Hamoudi RA, Al Heialy S. ACE2 polymorphisms impact COVID-19 severity in obese patients. *Sci Rep.* 2022;12(1):21491. DOI: 10.1038/s41598-022-26072-7
5. 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
6. Bechmann N, Maccio U, Kotb R, Dweik RA, Cherfane M, Moch H, Bornstein SR, Varga Z. COVID-19 Infections in Gonads: Consequences on Fertility? *Horm Metab Res*. 2022;54(8):549-555.
DOI: 10.1055/a-1891-6621
 7. Pan F, Xiao X, Guo J, Song Y, Li H, Patel DP, Spivak AM, Alukal JP, Zhang X, Xiong C, Li PS, Hotaling JM. No evidence of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019. *Fertil Steril*. 2020;113(6):1135-1139.
DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.024
 8. Song C, Wang Y, Li W, Hu B, Chen G, Xia P, Wang W, Li C, Diao F, Hu Z, Yang X, Yao B, Liu Y. Absence of 2019 novel coronavirus in semen and testes of COVID-19 patients. *Biol Reprod*. 2020;103(1):4-6.
DOI: 10.1093/biolre/iaaa050
 9. Guo L, Zhao S, Li W, Wang Y, Li L, Jiang S, Ren W, Yuan Q, Zhang F, Kong F, Lei J, Yuan M. Absence of SARS-CoV-2 in semen of a COVID-19 patient cohort. *Andrology*. 2021;9(1):42-47.
DOI: 10.1111/andr.12848
 10. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;323(18):1824-1836.
DOI: 10.1001/jama.2020.6019
 11. Tang X, Wu C, Li X, Song Y, Yao X, Wu X, Duan Y, Zhang H, Wang Y, Qian Z, Cui J, Lu J. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Natl Sci Rev*. 2020;7(6):1012-1023.
DOI: 10.1093/nsr/nwaa036
 12. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2022;23(1):3-20.
DOI: 10.1038/s41580-021-00418-x
 13. Atzrodt CL, Maknojia I, McCarthy RDP, Oldfield TM, Po J, Ta KTL, Stepp HE, Clements TP. A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2. *FEBS J*. 2020;287(17):3633-3650.
DOI: 10.1111/febs.15375
 14. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol*. 2020;41(12):1100-1115.
DOI: 10.1016/j.it.2020.10.004
 15. Lin B, Ferguson C, White JT, Wang S, Vessella R, True LD, Hood L, Nelson PS. Prostate-localized and androgen-regulated expression of the membrane-bound serine protease TMPRSS2. *Cancer Res*. 1999;59(17):4180-4.
PMID: 10485450
 16. Senapati S, Banerjee P, Bhagavatula S, Kushwaha PP, Kumar S. Contributions of human ACE2 and TMPRSS2 in determining host-pathogen interaction of COVID-19. *J Genet*. 2021;100(1):12.
DOI: 10.1007/s12041-021-01262-w
 17. Huang C, Jiang Y, Yan J. Comparative analyses of ACE2 and TMPRSS2 gene: Implications for the risk to which vertebrate animals are susceptible to SARS-CoV-2. *J Med Virol*. 2021;93(9):5487-5504.
DOI: 10.1002/jmv.27073
 18. Singh H, Choudhari R, Nema V, Khan AA. ACE2 and TMPRSS2 polymorphisms in various diseases with special reference to its impact on COVID-19 disease. *Microb Pathog*. 2021;150:104621.
DOI: 10.1016/j.micpath.2020.104621
 19. Xu J, Qi L, Chi X, Yang J, Wei X, Gong E, Peh S, Gu J. Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biol Reprod*. 2006;74(2):410-6.
DOI: 10.1095/biolreprod.105.044776
 20. Ибишев Х.С., Мамедов Э.А., Гусова З.Р., Паленный А.И., Прокоп Я.О. Показатели тестостерона в сыворотке крови и гемодинамики тестикул до и после инфицирования SARS-CoV-2 (пилотное исследование). *Урология*. 2021;(5):5-9.
Ibishev Kh.S., Mamedov E.A., Gusova Z.R., Palenny A.I., Prokop Y.O. Serum testosterone and testicular hemodynamics before and after infection with SARS-CoV-2 (pilot study). *Urologiya*. 2021;(5):5-9. (In Russian).
DOI: 10.18565/urology.2021.5.5-9
 21. Auerbach JM, Kherra M. Testosterone's Role in COVID-19. *J Sex Med*. 2021;18(5):843-848.
DOI: 10.1016/j.jsxm.2021.03.004
 22. Okçelik S. COVID-19 pneumonia causes lower testosterone levels. *Andrologia*. 2021;53(1):e13909.
DOI: 10.1111/and.13909
 23. Montañó LM, Sommer B, Solís-Chagoyán H, Romero-Martínez BS, Aquino-Gálvez A, Gomez-Verjan JC, Calixto E, González-Avila G, Flores-Soto E. Could Lower Testosterone in Older Men Explain Higher COVID-19 Morbidity and Mortalities? *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):935.
DOI: 10.3390/ijms23020935
 24. Yang M, Chen S, Huang B, Zhong JM, Su H, Chen YJ, Cao Q, Ma L, He J, Li XF, Li X, Zhou JJ, Fan J, Luo DJ, Chang XN, Arkun K, Zhou M, Nie X. Pathological Findings in the Testes of COVID-19 Patients: Clinical Implications. *Eur Urol Focus*. 2020;6(5):1124-1129.
DOI: 10.1016/j.euf.2020.05.009
 25. Тодоров С.С., Ибишев Х.С., Васильев О.Н., Прокоп Я.О. Морфологические изменения тестикул пациентов с идиопатической инфертильностью, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19). *Вестник урологии*. 2022;10(2):72-77.
Todorov S.S., Ibishev K.S., Vasilyev O.N., Prokop J.O. Morphological changes in testicles of patients with idiopathic infertility after novel coronavirus infection (COVID-19). *Urology Herald*. 2022;10(2):72-77. (In Russian).
DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-2-72-77
 26. Erbay G, Sanli A, Turel H, Yavuz U, Erdogan A, Karabakan M, Yaris M, Gultekin MH. Short-term effects of COVID-19 on semen parameters: A multicenter study of 69 cases. *Andrology*. 2021;9(4):1060-1065.
DOI: 10.1111/andr.13019
 27. Holtmann N, Edimiris P, Andree M, Doehmen C, Baston-Buest D, Adams O, Kruessel JS, Bielfeld AP. Assessment of SARS-CoV-2 in human semen-a cohort study. *Fertil Steril*. 2020;114(2):233-238.
DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.05.028
 28. Best JC, Kuchakulla M, Khodamoradi K, Lima TFN, Frech FS, Achua J, Rosete O, Mora B, Arora H, Ibrahim E, Ramasamy R. Evaluation of SARS-CoV-2 in Human Semen and Effect on Total Sperm Number: A Prospective Observational Study. *World J Mens Health*. 2021;39(3):489-495.
DOI: 10.5534/wjmh.200192
 29. Guo TH, Sang MY, Bai S, Ma H, Wan YY, Jiang XH, Zhang YW, Xu B, Chen H, Zheng XY, Luo SH, Xie XF, Gong CJ, Weng JP, Shi QH. Semen parameters in men recovered from COVID-19. *Asian J Androl*. 2021;23(5):479-483.
DOI: 10.4103/aja.aja_31_21
 30. Hajizadeh Maleki B, Tartibian B. COVID-19 and male reproductive function: a prospective, longitudinal cohort study.

- Reproduction*. 2021;161(3):319-331.
DOI: 10.1530/REP-20-0382
31. Donders GGG, Bosmans E, Reumers J, Donders F, Jonckheere J, Salembier G, Stern N, Jacquemyn Y, Ombelet W, Depuydt CE. Sperm quality and absence of SARS-CoV-2 RNA in semen after COVID-19 infection: a prospective, observational study and validation of the SpermCOVID test. *Fertil Steril*. 2022;117(2):287-296.
DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.10.022
 32. Wang M, Hu J, Huang B, Yang Q, Liu S, Li Z, Yang L, Xi Q, Zhu L, Jin L. Investigating the impact of SARS-CoV-2 infection on basic semen parameters and in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection outcomes: a retrospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2022;20(1):46.
DOI: 10.1186/s12958-022-00918-1
 33. Carli G, Nichele I, Ruggeri M, Barra S, Tosetto A. Deep vein thrombosis (DVT) occurring shortly after the second dose of mRNA SARS-CoV-2 vaccine. *Intern Emerg Med*. 2021;16(3):803-804. DOI: 10.1007/s11739-021-02685-0
 34. Jeet Kaur R, Dutta S, Charan J, Bhardwaj P, Tandon A, Yadav D, Islam S, Haque M. Cardiovascular Adverse Events Reported from COVID-19 Vaccines: A Study Based on WHO Database. *Int J Gen Med*. 2021;14:3909-3927.
DOI: 10.2147/IJGM.S324349
 35. Hippisley-Cox J, Patone M, Mei XW, Saatci D, Dixon S, Khunti K, Zaccardi F, Watkinson P, Shankar-Hari M, Doidge J, Harrison DA, Griffin SJ, Sheikh A, Coupland CAC. Risk of thrombocytopenia and thromboembolism after covid-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: self-controlled case series study. *BMJ*. 2021;374:n1931.
DOI: 10.1136/bmj.n1931
 36. Elimam A, Al-Dhahir S. Pfizer COVID-19 vaccine-induced peritonitis. *Clin Med (Lond)*. 2022;22(Suppl 4):53.
DOI: 10.7861/clinmed.22-4-s53
 37. Barbari A. COVID-19 Vaccine Concerns: Fact or Fiction? *Exp Clin Transplant*. 2021;19(7):627-634.
DOI: 10.6002/ect.2021.0056
 38. Kricorian K, Civen R, Equils O. COVID-19 vaccine hesitancy: misinformation and perceptions of vaccine safety. *Hum Vaccin Immunother*. 2022;18(1):1950504.
DOI: 10.1080/21645515.2021.1950504
 39. Prabani KIP, Weerasekara I, Damayanthi HDWT. COVID-19 vaccine acceptance and hesitancy among patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Public Health*. 2022;212:66-75.
DOI: 10.1016/j.puhe.2022.09.001
 40. Navin MC, Oberleitner LM, Lucia VC, Ozdych M, Afonso N, Kennedy RH, Keil H, Wu L, Mathew TA. COVID-19 Vaccine Hesitancy Among Healthcare Personnel Who Generally Accept Vaccines. *J Community Health*. 2022;47(3):519-529.
DOI: 10.1007/s10900-022-01080-w
 41. Schaler L, Wingfield M. COVID-19 vaccine - can it affect fertility? *Ir J Med Sci*. 2022;191(5):2185-2187.
DOI: 10.1007/s11845-021-02807-9
 42. Gonzalez DC, Nassau DE, Khodamoradi K, Ibrahim E, Blachman-Braun R, Ory J, Ramasamy R. Sperm Parameters Before and After COVID-19 mRNA Vaccination. *JAMA*. 2021;326(3):273-274.
DOI: 10.1001/jama.2021.9976
 43. Сорокина Т.М., Брагина Е.Е., Сорокина Е.А., Курило Л.Ф., Штаут М.И., Седова А.О., Черных В.Б. Оценка и сравнительный анализ спермиологических показателей у мужчин до и после вакцинации препаратом «Спутник V» (Гам-КОВИД-Вак). *Андрология и генитальная хирургия*. 2021;22(4):45-53.
Sorokina T.M., Bragina E.E., Sorokina E.A., Kurilo L.F., Shtaut M.I., Sedova A.O., Chernykh V.B. Evaluation and comparative analysis of sperm characteristics in men before and after vaccination with Sputnik V (Gam-COVID-Vac). *Andrology and Genital Surgery*. 2021;22(4):45-53. (In Russian).
DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-4-45-53
 44. Xia W, Zhao J, Hu Y, Fang L, Wu S. Investigate the effect of COVID-19 inactivated vaccine on sperm parameters and embryo quality in in vitro fertilization. *Andrologia*. 2022;54(6):e14483.
DOI: 10.1111/and.14483

Сведения об авторах

Халид Сулейманович Ибишев — доктор медицинских наук, профессор; профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

г. Ростов-на-Дону, Россия

<http://orcid.org/0000-0002-2954-842X>

ibishev22@mail.ru

Ян Олегович Прокоп — аспирант кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,

г. Ростов-на-Дону, Россия

<http://orcid.org/0000-0001-5340-9406>

unprocop@mail.ru

Information about the authors

Khalid S. Ibishev — M.D., Dr.Sc. (Med), Full Prof.; Prof., Dept. of Urology, Pediatric Urology and Reproductive Health, Rostov State Medical University

Rostov-on-Don, Russian Federation

<http://orcid.org/0000-0002-2954-842X>

ibishev22@mail.ru

Yan O. Prokop — M.D, Urologist; Postgrad. student; Dept. of Urology, Pediatric Urology and Reproductive Health, Rostov State Medical University

Rostov-on-Don, Russian Federation

<http://orcid.org/0000-0001-5340-9406>

unprocop@mail.ru