



МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ В ЭПОХУ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2

Н. Г. Кульченко^{1✉}, Н. К. Дружинина², Г. И. Мяндина¹

1. Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

2. МГМСУ им. А. И. Евдокимова, г. Москва, Российская Федерация

✉ kle-kni@mail.ru

Резюме

Российские и зарубежные эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что мужчины могут иметь повышенный риск заболеваемости и смертности, связанных с COVID-19. Известно, из-за высокой экспрессии ACE2 в сперматогониях, клетках Лейдига и Сертоли, яичко, как орган продуцирующий мужские половые клетки, является потенциальной мишенью для вируса COVID-19, что отражается непосредственно на репродуктивном здоровье мужчины. На сегодняшний день известны несколько факторов влияния вирус SARS-CoV-2 на репродуктивную систему мужчины. Во-первых, при инфицировании вирус оказывает прямое повреждающее воздействие на само яичко с провокацией орхита. Во-вторых, высокая температура тела при воспалении способствует повышению температуры яичек, что может привести к ухудшению качества спермы. В-третьих, выраженная воспалительная реакция содействует циркуляции большого количества цитокинов и повреждению гемато-тестикулярного барьера. В-четвертых, повышенная активность иммунных клеток приводит к дисбалансу антиоксидантной системы мужчины, повышению уровня активных форм кислорода и формированию оксидативного стресса. В-пятых, дистрофия клеток Лейдига провоцирует развитие вторичного гипогонадизма. Таким образом, COVID-19, словно «многоликий Янус», имеет полисимптомное проявление, но при этом оказывает многофакторное воздействие на репродуктивную функцию мужчины.

Все эти факторы воздействия вируса SARS-CoV-2 на яичко необходимо учитывать при реабилитации пациента. Следует помнить, что ухудшение качества спермы наблюдается как в острый период заболевания коронавирусной инфекцией, так и в период выздоровления. Поэтому лабораторная оценка эякулята в динамике и его коррекция необходима лицам мужского пола, особенно тем, кто планирует реализовать свой репродуктивный потенциал.

Заключение. COVID-19 в целом оказывает негативное влияние на сперматогенез и мужскую фертильность. На сегодняшний день остаются до конца неизвестными сроки и степень восстановления репродуктивной функции мужчины после перенесенной коронавирусной инфекции. Поэтому как в ранний, так и в поздний период реабилитации мужчины репродуктивного возраста нуждаются в наблюдении андролога.

Ключевые слова:

COVID-19, SARS-CoV-2, мужское бесплодие, эякулят, орхоэпидидимит, тестостерон, сперматогенез, оксидативный стресс

Для корреспонденции:

Кульченко Нина Геннадьевна – к.м.н., врач-уролог, врач ультразвуковой диагностики, доцент кафедры анатомии человека Медицинского института, ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация.

Адрес: 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

E-mail: kle-kni@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>

SPIN: 1899-7871, AuthorID: 543055

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Кульченко Н. Г., Дружинина Н. К., Мяндина Г. И. Мужское бесплодие в эпоху коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(4): 123-133. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-12>

Статья поступила в редакцию 11.08.2022; одобрена после рецензирования 14.11.2022; принята к публикации 23.12.2022.

© Кульченко Н. Г., Дружинина Н. К., Мяндина Г. И., 2022

REVIEW

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-12>

MALE INFERTILITY ALONG WITH THE ERA OF CORONAVIRUS INFECTION SARS-COV-2

N. G. Kulchenko^{1✉}, N. K. Druzhinina², G. I. Myandina¹

1. Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

2. Moscow State Medical University named after A. I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

✉ kle-kni@mail.ru

Abstract

Russian and foreign epidemiological data suggest that males may have an increased risk of morbidity and mortality associated with COVID-19. It is known that due to the high expression of ACE2 in spermatogonia, Leydig and Sertoli cells, the testicle, as an organ producing male germ cells, is a potential target for the COVID-19 virus, which directly affects the reproductive health of men. To date, several factors of the influence of the SARS-CoV-2 virus on the male reproductive system are known. To begin with, when infected, the virus has a direct damaging effect on the testicle itself with the provocation of orchitis. In addition to the previous statement, high body temperature during inflammation contributes to an increase in testicular temperature, which can lead to a deterioration in the quality of sperm. Furthermore, a pronounced inflammatory reaction promotes the circulation of a large number of cytokines and damage to the hemato-testicular barrier. Also, the increased activity of immunocytes leads to an imbalance of the antioxidant system of men, an increase in the level of reactive oxygen species and the formation of oxidative stress. In a nutshell, Leydig cell dystrophy provokes the development of secondary hypogonadism. Thus, COVID-19, like a “multifaceted Janus”, has a polysymptomatic manifestation, but at the same time has a multifactorial effect on the reproductive function of a man.

All these factors of the impact of the SARS-CoV-2 virus on the testicle must be considered when rehabilitating the patient. It should be kept in mind that the deterioration of sperm quality is observed both during the acute period of coronavirus infection and during recovery period. Therefore, laboratory evaluation of the ejaculate in dynamics and its correction is necessary for males, especially those who plan to realize their reproductive potential.

Conclusion. COVID-19 generally has a negative impact on spermatogenesis and male fertility. To date, the timing and degree of restoration of a man’s reproductive function after a coronavirus infection remains completely unknown. Therefore, both in the early and late rehabilitation period, men of reproductive age need the supervision of an andrologist.

Keywords:

COVID-19, SARS-CoV-2, male infertility, ejaculate, orchepididymitis, testosterone, spermatogenesis, oxidative stress

For correspondence:

Nina G. Kulchenko – Cand. Sci. (Med.), urologist, ultrasound diagnostics doctor, the associate professor at the department of Human Anatomy, medical faculty, Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation.

Address: 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow 117198, Russian Federation

E-mail: kle-kni@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>

SPIN: 1899-7871, AuthorID: 543055

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Kulchenko N. G., Druzhinina N. K., Myandina G. I. Male infertility along with the era of coronavirus infection SARS-CoV-2. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(4): 123-133. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-12>

The article was submitted 11.08.2022; approved after reviewing 14.11.2022; accepted for publication 23.12.2022.

ВВЕДЕНИЕ

В 2019 г. вирус COVID-19 (SARS-CoV-2) вызвал пандемию, повлекшую за собой несколько миллионов человеческих жертв, а также нанес колоссальный ущерб мировой экономике. Новая коронавирусная инфекция представляет опасность не только в острый период заболевания, но и в период реконвалесценции, проявляя себя различными осложнениями [1; 2]. С точки зрения урологической практики, особый интерес вызывает влияние SARS-CoV-2 на органы репродуктивной системы мужчин [3]. На сегодняшний день, как в русскоязычной [4; 5], так и в англоязычной литературе [6] описаны случаи потенциально негативного влияния данной инфекции на репродуктивную систему мужчины. Понимание патогенеза новой коронавирусной инфекции, а также осложнений, вызванных данным заболеванием, является приоритетной задачей, поставленной перед мировым медицинским сообществом. Выявлено, что мужчины болеют коронавирусом гораздо чаще, чем женщины, так как лица мужского пола чаще злоупотребляют курением, меньше занимаются спортом и в равной степени страдают ожирением [7]. Недавние отчеты показывают, что почти 54–79 % инфицированных SARS-CoV-2 – мужчины, что доказывает, что пол является фактором риска для COVID-19 [8; 9]. Было показано, что у женщин эстроген не только регулирует экспрессию ACE2 в дифференцированных эпителиальных клетках дыхательных путей, но и усиливает иммунный ответ [10]. Кроме того, до 60–82 % госпитализированных пациентов, находящихся на лечении в отделении интенсивной терапии по поводу тяжелого течения COVID-19, были лица мужского пола [11], при этом коэффициент летальности у мужчин в 1,7 раза выше, чем у женщин [12]. Среди мужчин наблюдается более высокая летальность во всех возрастных группах.

Коронавирусная инфекция может протекать как бессимптомно, так и в тяжелой форме [13], в связи с чем пациенты не уделяют достаточного внимания коррекции и профилактике возможных осложнений. При этом необходимо учесть, в некоторых случаях в лечении SARS-CoV-2 используют неспецифические противовирусные препараты, которые обладают гонадотоксическими эффектами. Поэтому, воздействие коронавирусной инфекции на фертильность мужчины требует дальнейшего изучения.

Условиями проникновения вирусной частицы COVID-19 в клетку является взаимодействие рецептора ACE2, сериновой протеазы TMPRSS2 и S белка [14]. Трансмембранная сериновая протеаза-2 (TMPRSS-2) расщепляет S-белок SARS-CoV-2, вызывая конформационные изменения, обеспечивающие слияние вируса и клетки хозяина, а рецепторы ACE2 являются

промоторами транскрипции TMPRSS-2, способствуя проникновению вирусных частиц в клетки [15]. Рецепторы ACE2 присутствуют не только в эндотелиоцитах и альвеоцитах, но и в эпителиоцитах проксимальных канальцев почки, в уротелиоцитах мочевого пузыря, в клетках Лейдига и Сертоли [4]. Следовательно, вирус SARS-CoV-2 способен поражать органы мочевыделительного тракта и репродуктивной системы мужчины. Liu X. и соавт. пришли к выводу, что соматические клетки в яичке могут быть более восприимчивы к атаке COVID-19, чем половые клетки на разных стадиях развития [16]. Так как, клетки Сертоли проявляют экспрессию к ACE2 почти на 90 % [16].

Несмотря на определенную степень освещенности вопроса патогенеза нарушения мужской фертильности на фоне коронавирусной эпидемии, на сегодняшний день остается много неясных вопросов, касающихся частоты возникновения патоспермии, ее длительности и возможности устранения.

Цель исследования: анализ литературных данных о степени влияния коронавирусной инфекции COVID-19 на мужскую фертильность.

Нами был проведен анализ литературы с использованием баз eLIBRARY, PubMed, Scopus, Web of Science. Для поиска данных мы использовали следующие ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, мужское бесплодие, тестостерон, сперматогенез, оксидативный стресс, орхоэпидидимит. Анализ количества литературных источников в зависимости от применения ключевых слов представлен на рисунке 1.

Поиск литературы по вышеуказанным ключевым словам позволил выявить 929 статей, включающих как оригинальные, так и обзорные статьи (включая главы из книг). Мы не включали в анализ статьи, посвященные обзору литературы, наблюдения единичных клинических случаев, исследования экспериментального характера.

Воспалительные изменения в яичке, вызванные COVID-19

Наиболее важной частью мужской репродуктивной системы является яичко. В норме созревающие мужские половые клетки не контактируют с форменными элементами крови благодаря сформированному гемато-тестикулярному барьеру. Однако доказано, что в структурах яичка обнаружена экспрессия рецепторов ACE2, из-за чего вирус SARS-CoV-2 может проникать через этот барьер [17]. Стало известно, что наибольшая концентрация ACE2 присутствует в клетках Лейдига, соматических клетках извитых семенных канальцев, сперматогониях [18; 19]. В гораздо меньшей концентрации проявляется экспрессия ACE2 в семенных пузырьках, семявыносящем протоке, придатке яичка и в предстательной железе [20].

Высокая концентрация интерлейкинов, вырабатываемых в ответ на воспалительную реакцию, также способствует повреждению гематотестикулярного барьера [21]. Следовательно, учитывая патогенез коронавирусной инфекции, ожидаемо наблюдать у мужчин воспалительную реакцию в яичке, вплоть до развития патоспермии и гормональных нарушений, которые развиваются на фоне вирусной нагрузки, или косвенно через иммунный ответ [20].

На фоне симптомов поражения дыхательной системы при SARS-CoV-2 не все пациенты обращают внимание на поражение репродуктивных органов. Из 34 пациентов с COVID-19 у 19 % мужчин был дискомфорт в мошонке, свидетельствующий о вирусном орхите [22].

В другом проспективном исследовании ($n = 91$) сообщалось о наличии боли в яичках у 10,98 % госпитализированных пациентов с COVID-19 [23].

Carneiro F. et al. (2021), наблюдая 26 мужчин с COVID-19 легкой и средней степени тяжести, не зафиксировали ни у кого из них жалоб на боль в мошонке. Однако у 42,3 % пациентов при ультразвуковом исследовании мошонки были выявлены признаки воспалительных изменений придатка яичка [24].

Исследование Yang M и соавт. позволило выявить у пациентов с COVID-19 нарушения строения яичка на микроскопическом уровне. Авторы выявили морфологические изменения в клетках Сертоли, снижение количества клеток Лейдига и лимфоцитарную инфильтрацию яичка [25]. Аналогичные результаты были получены и другими исследователями: значи-

тельная лейкоцитарная и макрофагальная инфильтрация интерстиция яичка с признаками орхита [26]. Barton L. M. et al., выявили признаки атрофии яичка на микроскопическом уровне у мужчины 42 лет, погибшего от коронавирусной инфекции, при отсутствии макроскопических изменений [27]. Эти наблюдения отражают неблагоприятное влияние COVID-19 на мужскую репродуктивную систему.

Влияние коронавирусной инфекции на качество спермы

Коронавирусная инфекция ассоциируется с продолжительной лихорадкой, гипоксией, системным воспалением, а также токсическим действием препаратов, применяемых при лечении данной инфекции, что оказывает негативное влияние на сперматогенез [28].

Лихорадка является одним из распространенных симптомов COVID-19, а повышенная температура тела может нарушать сперматогенез. Если температура тела превышает 38,5 °C даже в течение ограниченного периода времени, это может оказать влияние на качество спермы на срок до 3 месяцев, поскольку идеальная температура для созревания мужских половых клеток должна быть ниже 35 °C (т.е. на 2 °C ниже внутренней температуры тела) [29]. Сообщалось о значительном снижении доли морфологически нормальных сперматозоидов у пациентов с COVID-19, и авторы связали этот факт с лихорадкой [30].

Кроме того, на сперматогенную функцию яичек оказывает влияние воспалительная реакция, которая протекает на фоне повышенной температуры тела,



Рис. 1. Анализ количества литературных источников по признаку применения ключевых слов.

Fig. 1. Quantitative analysis of literature sources relying on the keywords applied.

и сопровождается активацией иммунных клеток и повышением уровня медиаторов воспаления (интерфероны и цитокины). Gacci M и соавт. сообщили, что в когорте сексуально активных мужчин ($n = 43$), которые находились в стадии выздоровления от COVID-19, у 25 % была обнаружена олиго-азооспермия, которая находилась в прямой зависимости от тяжести клинического течения COVID-19. Кроме того, в этом исследовании сообщалось о повышении IL-6 в семенной жидкости у 76 % наблюдаемых пациентов, что еще раз указывает на то, что у выздоравливающих мужчин после коронавирусной инфекции сохраняется воспаление репродуктивного тракта [31]. Этот факт подтверждает исследование Li D. и соавт., которое демонстрировало присутствие вирусных частиц COVID-19 в эякуляте пациентов находящихся, как в острой фазе заболевания, так и у реконвалесцентов [32]. Другие китайские исследователи сообщили об отсутствии SARS-CoV-2 в сперме двенадцати пациентов с COVID-19 [33]. Однако у 1/3 исследуемых пациентов были изменены параметры спермы [33]. Это еще раз подчеркивает, что инфицирование SARS-CoV-2 может отрицательно сказаться на мужской фертильности.

В свою очередь наблюдения ученых из Германии показали, что неблагоприятное воздействие коронавирусной инфекции на количество сперматозоидов и их подвижность наблюдалась только у пациентов с тяжелой клинической картиной COVID-19, т.е. у госпитализированных мужчин, в сравнении с субъектами имеющих легкую клиническую картину заболевания [34].

Исследование Мельникова И. А. и соавт. показало достоверное снижение общего количества, концентрации и активности сперматозоидов у пациентов, которые были инфицированы SARS-CoV-2 [35]. Авторы отметили интересный факт: олигозооспермия и астенозооспермия – признаки патоспермии были выявлены после бессимптомно перенесенной коронавирусной инфекции [35].

В проспективном исследовании, в котором наблюдались тридцать мужчин с диагнозом «острая инфекция SARS-CoV-2» было показано, что в среднем через 37 дней после верификации вируса общее количество сперматозоидов в эякуляте было снижено до 12,5 млн. в сравнении с мужчинами с SARS-CoV-2(-) того же возраста ($p = 0,0024$) [36].

Китайские ученые провели более долгосрочное исследование. В своей работе Guo T. H. et al. отметили, что концентрация и общее количество сперматозоидов, их прогрессивная подвижность были угнетены даже через 56 дней после выздоровления от COVID-19 [37]. Но, к 84 дню эти показатели значительно улучшались. На основании этих наблюдений авторы сделали заключение, что последствия инфицирования COVID-19 могут отражаться на показателях

эякулята в течение 74 дней, а это полный цикл сперматогенеза – процесса образования зрелого сперматозоида из зародышевой клетки [37].

В другом исследовании было отмечено, что у пациентов, перенесших COVID-19, изначально сперматогенез был угнетен: снижение объема эякулята, прогрессирующей подвижности, морфологии сперматозоидов, концентрации сперматозоидов и количества сперматозоидов по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) [19]. Авторы наблюдали увеличение количества сперматозоидов через 10–60 дней, в то время как прогрессирующая подвижность спермиев увеличивалась через 30–60 дней ($p < 0,05$) [19].

SARS-CoV-2 в семенной жидкости

Верификации частиц коронавирусной инфекции посвящено не большое количество работ. Их результаты весьма неоднозначны. Лишь в 1/3 исследований было обнаружено присутствие вируса в сперме.

В исследовании, которое заключалось в анализе влияния COVID-19 на показатели спермы у 12 пациентов с положительным результатом SARS-CoV-2, было сообщено о наличии вирусной РНК у одного мужчины [33].

В другом зарубежном исследовании было показано, что у 38 пациентов мужского пола (в возрасте старше 15 лет), у которых был зафиксирован положительный результат на COVID-19, РНК вируса SARS-CoV-2 была обнаружена в образцах спермы четырех пациентов с острой стадией воспаления и у двух пациентов в фазе выздоровления [32].

Наблюдения китайских ученых показали, что SARS-CoV-2 был обнаружен в сперме пациентов. а, значит, он может передаваться половым путем [37].

Другие более ранние работы Pan, F были посвящены анализу эякулята у пациентов ($n = 34$) с тяжелым острым респираторным синдромом на фоне коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2) и у выздоравливающих людей [22]. В результате авторы не обнаружили частицы вируса в сперме. К сожалению, в этом наблюдении авторы не оценивали качественные показатели спермы у наблюдаемых пациентов.

Остальные исследования не выявили частицы коронавируса в семенной жидкости. Так, Kaayaaslan B. и соавт. исследовали сперму у 16 госпитализированных пациентов с SARS-CoV-2, средний возраст которых составил 33,5 года [38]. Ни у одного наблюдаемого пациента не было обнаружено вирусной РНК в сперме в острую фазу заболевания [38]. Точно так же не сообщалось об обнаружении вирусной РНК в семенной жидкости в аналогичном исследовании исследовании случай-контроль с участием 74 мужчин (средний возраст 34 года), которые были госпитализированы с подтвержденным положитель-

ным результатом на COVID-19 и впоследствии выздоравливали [39]. Авторы сообщили, что 14,9 % были бессимптомными (легкими), 41,9 % были классифицированы как умеренные, а 43,2 % имели тяжелую пневмонию [39]. Аналогичным образом вирусная РНК не была обнаружена в семенной жидкости 23 мужчин (в возрасте 20–62 лет) в острой фазе или в периоде выздоровления от COVID-19. Среднее время от постановки диагноза до получения образца спермы составило 32 дня [40].

Таким образом, однозначного ответа на вопрос о SARS-CoV-2 в семенной жидкости пока нет.

Влияние коронавирусной инфекции на уровень тестостерона в организме мужчины

В настоящее время известно, что в мужской репродуктивной системе самая высокая экспрессия ACE2 наблюдается в клетках Лейдига, которые вырабатывают мужской половой гормон – тестостерон [20]. Следовательно, обладая тропизмом к этому рецептору, SARS-CoV-2 поражает эндокринные клетки интерстиция яичка, может приводить к гормональному дисбалансу [20]. Поэтому актуальным является изучение наличия корреляции уровня тестостерона и тяжести течения коронавирусной инфекции, а также возможности и скорости восстановления показателей андрогенного профиля пациента.

Так, по данным Aboelnaga MM и соавт., среди пациентов, перенесших COVID-19 распространенность дефицита тестостерона составляет 50,9 % [41]. Уровень тестостерона был значительно ниже у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19: $9,04 \pm 5,37$ против $15,11 \pm 5,2$ ммоль/л у здоровых людей ($p < 0,001$) [42].

Salonia A. et al. оценивали уровень тестостерона в двух группах наблюдения: у пациентов, подвергнутых госпитализации ($n = 286$) с симптомами COVID-19 и у здоровых мужчин ($n = 281$) [43]. В результате, в когорте мужчин, получавших лечение в стационаре, почти у 90 % были признаки гипогонадизма, из них в 85 % случаев гипогонадизм носил вторичный характер. Также авторы зафиксировали, что низкий уровень тестостерона был связан с более высоким риском попадания мужчины в отделение интенсивной терапии и уровнем летальных исходов ($p < 0,05$) [43].

Исследователи из Нидерландов также выявили, что более низкие уровни общего и свободного тестостерона напрямую коррелируют с летальным исходом у мужчин с COVID-19. Уровень общего тестостерона ($T_{\text{общ}}$) составлял $1,85$ нмоль/л у этих мужчин, а медиана уровня свободного тестостерона – $48,0$ пмоль/л. [44].

Lanser L. et al. также обратил внимание на то, что у мужчин с тяжелым течением COVID-19 был более низкий уровень общего тестостерона ($T_{\text{общ}}$) в сыво-

ротке крови, тогда как показатели лютеинизирующего гормона и эстрадиола были в пределах нормы [11]. Авторы считают, что дефицит Толл был связан с повышенными уровнями С-реактивного белка ($r = -0,567$, $p < 0,001$) и интерлейкина-6 ($r = -0,563$, $p < 0,001$). Также исследователи отметили, что у мужчин со значениями $T_{\text{общ}} < 100$ нг/дл риск летальных исходов был более чем в восемнадцать раз выше (ОШ 18,243; 95 % ДИ 2,301–144,639; $p = 0,006$) по сравнению с пациентами с уровнем $T_{\text{общ}} > 230$ нг/дл [11].

Одновременно, ученые из Миссурийского университета исследовали связь концентрации тестостерона сыворотки крови, интерлейкина-6, С-реактивного белка с тяжестью течения COVID-19 [45]. Все показатели авторы измеряли в день поступления и на 3, 7, 14 и 28 дни после госпитализации. Также авторы сравнивали исходные концентрации гормонов у пациентов с тяжелым и легким течением COVID-19. Таким образом, у 66 мужчин с тяжелой формой COVID-19 медиана концентрации тестостерона была самой низкой в день госпитализации пациента 53 нг/дл против 151 нг/дл на третий день ($p = 0,01$). В свою очередь концентрация тестостерона обратно коррелировала с концентрацией интерлейкина 6 ($\beta = -0,43$; 95 % ДИ, от $-0,52$ до $-0,17$; $p < 0,001$) и С-реактивного белка ($\beta = -0,38$; 95 % ДИ, от $-0,78$ до $-0,16$; $p = 0,004$). У пациентов с тяжелой формой ковида уровень тестостерона возвращался к исходным значениям к 14 дню наблюдения. Это исследование показало, что у мужчин с тяжелой формой COVID-19 концентрация тестостерона отличается и примерно на 65–85 % ниже, чем у мужчин с более легким течением заболеванием [45].

Данные испанских исследователей демонстрируют, что уровень тестостерона в сыворотке крови является высокоточным предиктором выживаемости у пациентов мужского пола с COVID-19 (95 %, доверительный интервал от 0,8801 до 0,9761, $p < 0,0001$) [46].

Таким образом, коронавирусная инфекция способна изменять гормональный профиль пациента.

Влияние коронавирусной инфекции на уровень оксидативного стресса

Как указывалось выше, при коронавирусной инфекции развивается орхит с лейкоцитарной инфильтрацией органа. Известно, что лейкоциты способны образовывать активные формы кислорода (АФК) и свободные радикалы, которые нарушающего окислительно-восстановительный баланс. Следовательно, одним из осложнений COVID-19 является оксидативный стресс, который может спровоцировать мужское бесплодие.

Исследование Falahieh FM et al. было направлено это на изучение влияния вируса COVID-19 на окислительный статус и параметры спермы через 14 и 120 дней после постановки диагноза у пациентов

с инфекцией умеренной степени выраженности [47]. У всех пациентов оценивались основные параметры эякулята (концентрация, подвижность, морфология и жизнеспособность сперматозоидов). Уровень оксидативного стресса авторы определяли по показателям АФК, малонового диальдегида (МДА) и фрагментация ДНК сперматозоидов. В результате параметры спермы, включая подвижность сперматозоидов и целостность ДНК сперматозоидов, достоверно были ниже на 14 день и улучшились к 120 дню наблюдения за пациентами. При этом, авторы обратили внимание, что несмотря на положительную динамику показатели АФК и МДА семенной жидкости не достигли референтных значений через 120 дней после инфицирования COVID-19. Через 2 недели после верификации коронавирусной инфекции доля сперматозоидов с ДНК-фрагментацией составила 33,10 %, при этом, в динамике, к окончанию сроков наблюдения доля половых клеток с поврежденной ДНК значительно снизилась – на 21,76 % [47]. Таким образом, данное исследование показало, что вирус COVID-19 оказывает не только угнетающее действие на параметры спермограммы, но и провоцирует окислительным стресс, что требует коррекции у мужчин в реабилитационный период на протяжении не менее трех месяцев.

Другие зарубежные исследователи так же зафиксировали достоверно высокие уровни АФК в эякуляте мужчин через 20–60 дней верификации у них COVID-19 по сравнению с контрольной группой наблюдения ($p < 0,05$) [19].

Таким образом, вирус SARS-CoV-2 может оказывать как прямое повреждающее действие на мужские гонады, так и косвенное: нарушение регуляции гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, циркуляция большого количества цитокинов и АФК, которые могут вызывать нарушение образования половых клеток и секреции половых гормонов, приводящие к мужскому бесплодию.

Следует помнить, что ухудшение качества спермы наблюдается как в острый период заболевания коронавирусной инфекцией, так и в период выздоровления. Поэтому лабораторная оценка эякулята в динамике рекомендуется лицам мужского пола, особенно тем, кто планирует реализовать свой репродуктивный потенциал. Учитывая, что некоторые параметры спермограммы восстанавливаются в среднем через 60 дней, то представляется разумным избегать планирование беременности в этот период с целью снижения риска репродуктивных потерь.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

COVID-19 в целом оказывает негативное влияние на сперматогенез и мужскую фертильность. На сегодняшний день остаются до конца неизвестными сроки и степень восстановления репродуктивной функции мужчины после перенесенной коронавирусной инфекции. Поэтому, как в ранний, так и в поздний период реабилитации мужчины репродуктивного возраста нуждаются в наблюдении андролога.

Список источников

1. Жуковская С. В. мл., Жуковская С. В. Влияние COVID-19 на мужскую фертильность: обзор литературы. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2020;10(6):701–709. <https://doi.org/10.34883/pi.2020.10.6.006>
2. Сатьянатх Р. К., Сороут Д., Джаячандра С., Ганди А., Кэкер С. Физиологические и клинические аспекты COVID-19. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2020;24(3):201–206. <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2020-24-3-201-206>
3. Aitken RJ. COVID-19 and human spermatozoa-Potential risks for infertility and sexual transmission? *Andrology*. 2021 Jan;9(1):48–52. <https://doi.org/10.1111/andr.12859>
4. Кузьменко А. В., Кузьменко В. В., Гяургиев Т. А. Особенности лечения пациентов с мужским фактором бесплодия в условиях пандемии COVID-19. *PMЖ*. 2020;13:10–12.
5. Сапожкова Ж. Ю. Влияние вируса SARS-CoV-2 на мужское бесплодие. *Лабораторная и клиническая медицина*. Фармация. 2021;1(1):8–13. <https://doi.org/10.14489/lcmp.2021.01.pp.008-013>
6. Patel DP, Punjani N, Guo J, Alukal JP, Li PS, Hotaling JM. The impact of SARS-CoV-2 and COVID-19 on male reproduction and men's health. *Fertil Steril*. 2021 Apr;115(4):813–823. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.12.033>
7. Nassau DE, Best JC, Kresch E, Gonzalez DC, Khodamoradi K, Ramasamy R. Impact of the SARS-CoV-2 virus on male reproductive health. *BJU Int*. 2022 Feb;129(2):143–150. <https://doi.org/10.1111/bju.15573>
8. Castañeda-Babarro A, Arbillaga-Etxarri A, Gutiérrez-Santamaría B, Coca A. Physical Activity Change during COVID-19 Confinement. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Sep 21;17(18):6878. <https://doi.org/10.3390/ijerph17186878>
9. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med*. 2020 Oct 1;180(10):1345–1355. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3539>

10. Suba Z. Prevention and therapy of COVID-19 via exogenous estrogen treatment for both male and female patients. *J Pharm Pharm Sci.* 2020;23(1):75–85. <https://doi.org/10.18433/jpps31069>
11. Lanser L, Burkert FR, Thommes L, Egger A, Hoermann G, Kaser S, et al. Testosterone Deficiency Is a Risk Factor for Severe COVID-19. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Jun 18;12:694083. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.694083>
12. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of Sex and Gender on COVID-19 Outcomes in Europe. *Biol Sex Differ.* 2020;11(1):29. <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00304-9>
13. Качковский М. А. Реабилитация при тяжелом течении COVID-19 и профилактика развития постковидного синдрома. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, врач и здоровье.* 2021;11(6):5–12. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.6.covid.1>
14. Malki MI. COVID-19 and male infertility: An overview of the disease. *Medicine (Baltimore).* 2022 Jul 8;101(27):e29401. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000029401>
15. Генералова Л. В., Бургасова О. А., Гуцин В. А., Колобухина Л. В., Бакалин В. В., Тетова В. Б. и др. Особенности гуморального ответа у пациентов с COVID-19. *Врач.* 2021;32(12):5–11. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-12-01>
16. Liu X, Chen Y, Tang W, Zhang L, Chen W, Yan Z, et al. Single-cell transcriptome analysis of the novel coronavirus (SARS-CoV-2) associated gene ACE2 expression in normal and non-obstructive azoospermia (NOA) human male testes. *Sci China Life Sci.* 2020 Jul;63(7):1006–1015. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1705-0>
17. Douglas GC, O'Bryan MK, Hedger MP, Lee DK, Yarski MA, Smith AI, et al. The novel angiotensin-converting enzyme (ACE) homolog, ACE2, is selectively expressed by adult Leydig cells of the testis. *Endocrinology.* 2004 Oct;145(10):4703–4711. <https://doi.org/10.1210/en.2004-0443>
18. Illiano E, Trama F, Costantini E. Could COVID-19 have an impact on male fertility? *Andrologia.* 2020 Jul;52(6):e13654. <https://doi.org/10.1111/and.13654>
19. Hajizadeh Maleki B, Tartibian B. COVID-19 and male reproductive function: a prospective, longitudinal cohort study. *Reproduction.* 2021 Mar;161(3):319–331. <https://doi.org/10.1530/rep-20-0382>
20. Fu J, Zhou B, Zhang L, Balaji KS, Wei C, Liu X, et al. Expressions and significances of the angiotensin-converting enzyme 2 gene, the receptor of SARS-CoV-2 for COVID-19. *Mol Biol Rep.* 2020 Jun;47(6):4383–4392. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05478-4>
21. Hikmet F, Méar L, Edvinsson Å, Micke P, Uhlén M, Lindskog C. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol Syst Biol.* 2020 Jul;16(7):e9610. <https://doi.org/10.15252/msb.20209610>
22. Pan F, Xiao X, Guo J, Song Y, Li H, Patel DP, et al. No evidence of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019. *Fertil Steril.* 2020 Jun;113(6):1135–1139. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.04.024>
23. Ediz C, Tavukcu HH, Akan S, Kizilkan YE, Alcin A, Oz K, et al. Is there any association of COVID-19 with testicular pain and epididymo-orchitis? *Int J Clin Pract.* 2021 Mar;75(3):e13753. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13753>
24. Carneiro F, Teixeira TA, Bernardes FS, Pereira MS, Milani G, Duarte-Neto AN, et al. Radiological patterns of incidental epididymitis in mild-to-moderate COVID-19 patients revealed by colour Doppler ultrasound. *Andrologia.* 2021 May;53(4):e13973. <https://doi.org/10.1111/and.13973>
25. Yang M, Chen S, Huang B, Zhong JM, Su H, Chen YJ, et al. Pathological Findings in the Testes of COVID-19 Patients: Clinical Implications. *Eur Urol Focus.* 2020 Sep 15;6(5):1124–1129. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.05.009>
26. Duarte-Neto AN, Monteiro RAA, da Silva LFF, Malheiros DMAC, de Oliveira EP, Theodoro-Filho J, et al. Pulmonary and systemic involvement in COVID-19 patients assessed with ultrasound-guided minimally invasive autopsy. *Histopathology.* 2020 Aug;77(2):186–197. <https://doi.org/10.1111/his.14160>
27. Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol.* 2020 May 5;153(6):725–733. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa062>
28. Sheikhzadeh Hesari F, Hosseinzadeh SS, Asl Monadi Sardroud MA. Review of COVID-19 and male genital tract. *Andrologia.* 2021 Feb;53(1):e13914. <https://doi.org/10.1111/and.13914>
29. Ivell R. Lifestyle impact and the biology of the human scrotum. *Reprod Biol Endocrinol.* 2007 Apr 20;5:15. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-5-15>
30. Temiz MZ, Dincer MM, Hacibey I, Yazar RO, Celik C, Kucuk SH, et al. Investigation of SARS-CoV-2 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. <https://doi.org/10.1111/and.13912>
31. Gacci M, Coppi M, Baldi E, Sebastianelli A, Zaccaro C, Morselli S, et al. Semen impairment and occurrence of SARS-CoV-2 virus in semen after recovery from COVID-19. *Hum Reprod.* 2021 May 17;36(6):1520–1529. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab026>
32. Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open.* 2020 May 1;3(5):e208292. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8292>
33. Ma L, Xie W, Li D, Shi L, Ye G, Mao Y, et al. Evaluation of sex-related hormones and semen characteristics in reproductive-aged male COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2021 Jan;93(1):456–462. <https://doi.org/10.1002/jmv.26259>
34. 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):233–238. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.05.028>

35. Мельников И. А., Салехов С. А., Гайдуков С. Н., Безруков Р. В., Дыбов Ю. А. Патогенетические особенности влияния COVID-19 на фертильность спермы. *International Journal of Medicine and Psychology*. 2020;3(5):146–152.
36. Best JC, Kuchakulla M, Khodamoradi K, Lima TFN, Frech FS, Achua J, et al. Evaluation of SARS-CoV-2 in Human Semen and Effect on Total Sperm Number: A Prospective Observational Study. *World J Mens Health*. 2021 Jul;39(3):489–495. <https://doi.org/10.5534/wjmh.200192>
37. 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):479–483. https://doi.org/10.4103/aja.aja_31_21
38. Kayaaslan B, Korukluoglu G, Hasanoglu I, Kalem AK, Eser F, Akinci E, et al. Investigation of SARS-CoV-2 in Semen of Patients in the Acute Stage of COVID-19 Infection. *Urol Int*. 2020;104(9-10):678–683. <https://doi.org/10.1159/000510531>
39. Ruan Y, Hu B, Liu Z, Liu K, Jiang H, Li H, et al. No detection of SARS-CoV-2 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. <https://doi.org/10.1111/andr.12939>
40. Paoli D, Pallotti F, Turriziani O, Mazzuti L, Antonelli G, Lenzi A, Lombardo F. SARS-CoV-2 presence in seminal fluid: Myth or reality. *Andrology*. 2021 Jan;9(1):23–26. <https://doi.org/10.1111/andr.12825>
41. Aboelnaga MM, Abdelrazek A, Abdullah N, El Shaer M. Late Impact of COVID-19 Pneumonia on Testosterone Levels in Recovered, Post-Hospitalized Male Patients. *Journal of endocrinology and metabolism*. 2021;11(3-4):76–82. <https://doi.org/10.14740/jem749>
42. Okçelik S. COVID-19 pneumonia causes lower testosterone levels. *Andrologia*. 2021 Feb;53(1):e13909. <https://doi.org/10.1111/and.13909>
43. Salonia A, Pontillo M, Capogrosso P, Gregori S, Tassara M, Boeri L, et al. Severely low testosterone in males with COVID-19: A case-control study. *Andrology*. 2021 Jul;9(4):1043–1052. <https://doi.org/10.1111/andr.12993>
44. van Zeggeren IE, Boelen A, van de Beek D, Heijboer AC, Vlaar APJ, Brouwer MC. Sex steroid hormones are associated with mortality in COVID-19 patients Level of sex hormones in severe COVID-19. *Medicine*. 2021;100(34):e27072. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000027072>
45. 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. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.11398>
46. Toscano-Guerra E, Gallo MM, Arrese-Munoz I, Gine A, Diaz-Troyano N, Gabriel-Medina P, et al. Recovery of serum testosterone levels is an accurate predictor of survival from COVID-19 in male patients. *BMC Med*. 2022 Mar 29;20(1):129. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02345-w>
47. Falahieh FM, Zarabadipour M, Mirani M, Abdiyan M, Dinparvar M, Alizadeh H, et al. Effects of moderate COVID-19 infection on semen oxidative status and parameters 14 and 120 days after diagnosis. *Reprod Fertil Dev*. 2021 Oct;33(12):683–690. <https://doi.org/10.1071/rd21153>

References

1. Zhukovskaya SJr, Zhukovskaya SV. COVID-19 impact on male fertility: review. *Reproductive Health Eastern Europe* 2020;10(6):701–709. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/pi.2020.10.6.006>
2. Satyanath RK, Sorout J, Jayachandra S, Gandhi A, Kacker S. Physiological and clinical aspects in COVID-19. *RUDN Journal of Medicine*. 2020;24(3):201–206. (In Russ.). <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2020-24-3-201-206>
3. Aitken RJ. COVID-19 and human spermatozoa-Potential risks for infertility and sexual transmission? *Andrology*. 2021 Jan;9(1):48–52. <https://doi.org/10.1111/andr.12859>
4. Kuzmenko AV, Kuzmenko VV, Gyaurgiev TA. Treatment characteristics of patients with male factor infertility in COVID-19. *Russian Medical Journal*. 2020;13:10–12. (In Russ.).
5. Sapozhkova ZhYu. Viral Effect of SARS-Cov-2 on male infertility. *Laboratory and Clinical Medicine. Pharmacy*. 2021;1(1):8–13. (In Russ.). <https://doi.org/10.14489/lcmp.2021.01.pp.008-013>
6. Patel DP, Punjani N, Guo J, Alukal JP, Li PS, Hotaling JM. The impact of SARS-CoV-2 and COVID-19 on male reproduction and men's health. *Fertil Steril*. 2021 Apr;115(4):813–823. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.12.033>
7. Nassau DE, Best JC, Kresch E, Gonzalez DC, Khodamoradi K, Ramasamy R. Impact of the SARS-CoV-2 virus on male reproductive health. *BJU Int*. 2022 Feb;129(2):143–150. <https://doi.org/10.1111/bju.15573>
8. Castañeda-Babarro A, Arbillaga-Etxarri A, Gutiérrez-Santamaría B, Coca A. Physical Activity Change during COVID-19 Confinement. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Sep 21;17(18):6878. <https://doi.org/10.3390/ijerph17186878>
9. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med*. 2020 Oct 1;180(10):1345–1355. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3539>
10. Suba Z. Prevention and therapy of COVID-19 via exogenous estrogen treatment for both male and female patients. *J Pharm Pharm Sci*. 2020;23(1):75–85. <https://doi.org/10.18433/jpps31069>
11. Lanser L, Burkert FR, Thommes L, Egger A, Hoermann G, Kaser S, et al. Testosterone Deficiency Is a Risk Factor for Severe COVID-19. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jun 18;12:694083. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.694083>

12. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of Sex and Gender on COVID-19 Outcomes in Europe. *Biol Sex Differ*. 2020;11(1):29. <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00304-9>
13. Kachkovskii MA. Rehabilitation in severe COVID-19 and prevention of the development of post-COVID-19 syndrome. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (Rehabilitation, Doctor and Health)*. 2021;11(6):5–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.6.covid.1>
14. Malki MI. COVID-19 and male infertility: An overview of the disease. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Jul 8;101(27):e29401. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000029401>
15. Generalova LV, Burgasova OA, Gushchin VA, Kolobukhina LV, Bakalin VV, Tetova VB, et al. The features of a humoral response in patients with COVID-19. *The Doctor*. 2021;32(12):5–11. (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-12-01>
16. Liu X, Chen Y, Tang W, Zhang L, Chen W, Yan Z, et al. Single-cell transcriptome analysis of the novel coronavirus (SARS-CoV-2) associated gene ACE2 expression in normal and non-obstructive azoospermia (NOA) human male testes. *Sci China Life Sci*. 2020 Jul;63(7):1006–1015. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1705-0>
17. Douglas GC, O'Bryan MK, Hedger MP, Lee DK, Yarski MA, Smith AI, et al. The novel angiotensin-converting enzyme (ACE) homolog, ACE2, is selectively expressed by adult Leydig cells of the testis. *Endocrinology*. 2004 Oct;145(10):4703–4711. <https://doi.org/10.1210/en.2004-0443>
18. Illiano E, Trama F, Costantini E. Could COVID-19 have an impact on male fertility? *Andrologia*. 2020 Jul;52(6):e13654. <https://doi.org/10.1111/and.13654>
19. Hajizadeh Maleki B, Tartibian B. COVID-19 and male reproductive function: a prospective, longitudinal cohort study. *Reproduction*. 2021 Mar;161(3):319–331. <https://doi.org/10.1530/rep-20-0382>
20. Fu J, Zhou B, Zhang L, Balaji KS, Wei C, Liu X, et al. Expressions and significances of the angiotensin-converting enzyme 2 gene, the receptor of SARS-CoV-2 for COVID-19. *Mol Biol Rep*. 2020 Jun;47(6):4383–4392. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05478-4>
21. Hikmet F, Méar L, Edvinsson Å, Micke P, Uhlén M, Lindskog C. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol Syst Biol*. 2020 Jul;16(7):e9610. <https://doi.org/10.15252/msb.20209610>
22. Pan F, Xiao X, Guo J, Song Y, Li H, Patel DP, et al. No evidence of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019. *Fertil Steril*. 2020 Jun;113(6):1135–1139. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.04.024>
23. Ediz C, Tavukcu HH, Akan S, Kizilkan YE, Alcin A, Oz K, et al. Is there any association of COVID-19 with testicular pain and epididymo-orchitis? *Int J Clin Pract*. 2021 Mar;75(3):e13753. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13753>
24. Carneiro F, Teixeira TA, Bernardes FS, Pereira MS, Milani G, Duarte-Neto AN, et al. Radiological patterns of incidental epididymitis in mild-to-moderate COVID-19 patients revealed by colour Doppler ultrasound. *Andrologia*. 2021 May;53(4):e13973. <https://doi.org/10.1111/and.13973>
25. Yang M, Chen S, Huang B, Zhong JM, Su H, Chen YJ, et al. Pathological Findings in the Testes of COVID-19 Patients: Clinical Implications. *Eur Urol Focus*. 2020 Sep 15;6(5):1124–1129. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.05.009>
26. Duarte-Neto AN, Monteiro RAA, da Silva LFF, Malheiros DMAC, de Oliveira EP, Theodoro-Filho J, et al. Pulmonary and systemic involvement in COVID-19 patients assessed with ultrasound-guided minimally invasive autopsy. *Histopathology*. 2020 Aug;77(2):186–197. <https://doi.org/10.1111/his.14160>
27. Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol*. 2020 May 5;153(6):725–733. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa062>
28. Sheikhzadeh Hesari F, Hosseinzadeh SS, Asl Monadi Sardroud MA. Review of COVID-19 and male genital tract. *Andrologia*. 2021 Feb;53(1):e13914. <https://doi.org/10.1111/and.13914>
29. Ivell R. Lifestyle impact and the biology of the human scrotum. *Reprod Biol Endocrinol*. 2007 Apr 20;5:15. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-5-15>
30. Temiz MZ, Dincer MM, Hacibey I, Yazar RO, Celik C, Kucuk SH, et al. Investigation of SARS-CoV-2 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. <https://doi.org/10.1111/and.13912>
31. Gacci M, Coppi M, Baldi E, Sebastianelli A, Zaccaro C, Morselli S, et al. Semen impairment and occurrence of SARS-CoV-2 virus in semen after recovery from COVID-19. *Hum Reprod*. 2021 May 17;36(6):1520–1529. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab026>
32. Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open*. 2020 May 1;3(5):e208292. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8292>
33. Ma L, Xie W, Li D, Shi L, Ye G, Mao Y, et al. Evaluation of sex-related hormones and semen characteristics in reproductive-aged male COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2021 Jan;93(1):456–462. <https://doi.org/10.1002/jmv.26259>
34. 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):233–238. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.05.028>
35. Melnikov IA, Salekhov SA, Gaydukov SN, Bezrukov RV, Dybov YuA. Pathogenetic features of the influence of COVID-19 on sperm fertility. *International Journal of Medicine and Psychology*. 2020;3(5):146–152. (In Russ.).
36. Best JC, Kuchakulla M, Khodamoradi K, Lima TFN, Frech FS, Achua J, et al. Evaluation of SARS-CoV-2 in Human Semen and Effect on Total Sperm Number: A Prospective Observational Study. *World J Mens Health*. 2021 Jul;39(3):489–495. <https://doi.org/10.5534/wjmh.200192>

37. 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):479–483. https://doi.org/10.4103/aja.aja_31_21
38. Kayaaslan B, Korukluoglu G, Hasanoglu I, Kalem AK, Eser F, Akinci E, et al. Investigation of SARS-CoV-2 in Semen of Patients in the Acute Stage of COVID-19 Infection. *Urol Int.* 2020;104(9-10):678–683. <https://doi.org/10.1159/000510531>
39. Ruan Y, Hu B, Liu Z, Liu K, Jiang H, Li H, et al. No detection of SARS-CoV-2 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. <https://doi.org/10.1111/andr.12939>
40. Paoli D, Pallotti F, Turriziani O, Mazzuti L, Antonelli G, Lenzi A, Lombardo F. SARS-CoV-2 presence in seminal fluid: Myth or reality. *Andrology.* 2021 Jan;9(1):23–26. <https://doi.org/10.1111/andr.12825>
41. Aboelnaga MM, Abdelrazek A, Abdullah N, El Shaer M. Late Impact of COVID-19 Pneumonia on Testosterone Levels in Recovered, Post-Hospitalized Male Patients. *Journal of endocrinology and metabolism.* 2021;11(3-4):76–82. <https://doi.org/10.14740/jem749>
42. Okçelik S. COVID-19 pneumonia causes lower testosterone levels. *Andrologia.* 2021 Feb;53(1):e13909. <https://doi.org/10.1111/and.13909>
43. Salonia A, Pontillo M, Capogrosso P, Gregori S, Tassara M, Boeri L, et al. Severely low testosterone in males with COVID-19: A case-control study. *Andrology.* 2021 Jul;9(4):1043–1052. <https://doi.org/10.1111/andr.12993>
44. van Zeggeren IE, Boelen A, van de Beek D, Heijboer AC, Vlaar APJ, Brouwer MC. Sex steroid hormones are associated with mortality in COVID-19 patients Level of sex hormones in severe COVID-19. *Medicine.* 2021;100(34):e27072. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000027072>
45. 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. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.11398>
46. Toscano-Guerra E, Gallo MM, Arrese-Munoz I, Gine A, Diaz-Troyano N, Gabriel-Medina P, et al. Recovery of serum testosterone levels is an accurate predictor of survival from COVID-19 in male patients. *BMC Med.* 2022 Mar 29;20(1):129. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02345-w>
47. Falahieh FM, Zarabadipour M, Mirani M, Abdiyan M, Dinparvar M, Alizadeh H, et al. Effects of moderate COVID-19 infection on semen oxidative status and parameters 14 and 120 days after diagnosis. *Reprod Fertil Dev.* 2021 Oct;33(12):683–690. <https://doi.org/10.1071/rd21153>

Информация об авторах:

Кульченко Нина Геннадьевна – к.м.н., врач-уролог, врач ультразвуковой диагностики, доцент кафедры анатомии человека Медицинского института, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>, SPIN: 1899-7871, AuthorID: 543055

Дружинина Надежда Константиновна – ординатор кафедры урологии, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3277-6068>, SPIN: 2017-0926, AuthorID: 1074829

Мяндина Галина Ивановна – д.б.н., профессор кафедры биологии и общей генетики Медицинского института, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7613-326X>, SPIN: 2635-2234, AuthorID: 90610

Information about authors:

Nina G. Kulchenko – Cand. Sci. (Med.), urologist, associate professor, ultrasound diagnostics doctor, department of human anatomy, medical faculty, Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>, SPIN: 1899-7871, AuthorID: 543055

Druzhinina Nadezhda Konstantinovna – resident of the urology department, Moscow State Medical University named after A. I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3277-6068>, SPIN: 2017-0926, AuthorID: 1074829

Galina I. Myandina – Dr. Sci. (Biol.), professor, department of biology and general genetics, medical faculty, Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7613-326X>, SPIN: 2635-2234, AuthorID: 90610

Вклад авторов:

Кульченко Н. Г. – концепция и дизайн исследования, написание текста;
Дружинина Н. Г. – сбор, анализ данных, оформление библиографии;
Мяндина Г. И. – научное редактирование.

Authors contribution:

Kulchenko N. G. – research concept and design, text writing;
Druzhinina N. K. – collection, analysis of data, bibliography design;
Myandina G. I. – scientific editing.