

## ВЛИЯНИЕ БЕССИМПТОМНОГО И ЛЕГКОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19 НА ХАРАКТЕРИСТИКИ СПЕРМЫ

© Д.Л. Луцкий<sup>1,2</sup>, Р.М. Махмудов<sup>3</sup>, А.М. Луцкая<sup>1,2</sup>, С.В. Выборнов<sup>1,4</sup>, А.А. Николаев<sup>1</sup>, Е.С. Калашников<sup>5</sup>, Д.М. Никулина<sup>1</sup>, В.В. Лозовский<sup>6</sup>, В.Вл. Лозовский<sup>7</sup>, Л.М. Шишкина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Российская Федерация

<sup>2</sup> Лаборатория «ДИАМЕД-экспресс» ООО «РЕПРОДИАМЕД», Астрахань, Российская Федерация

<sup>3</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Лиманская районная больница, Лиман, Российская Федерация

<sup>5</sup> Александро-Мариинская областная клиническая больница, Астрахань, Российская Федерация

<sup>6</sup> Центр охраны здоровья семьи и репродукции, Астрахань, Российская Федерация

<sup>7</sup> Городская клиническая больница № 3 имени С.М. Кирова, Астрахань, Российская Федерация

**Обоснование.** Несмотря на то, что пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) характеризуется чаще легкими и бессимптомными случаями течения инфекции (более 80%), заболевание требует оценки потенциальных рисков влияния на мужскую репродуктивную систему и в частности на параметры спермы. **Цель исследования** — оценка влияния легкой и бессимптомной форм течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у мужчин на параметры спермы. **Методы.** В исследование включены 397 пациентов, которым потребовалось проведение спермограммы. Всем пациентам выполнено исследование спермограммы по протоколу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), при этом дополнительно определяли степень фрагментации ДНК сперматозоидов, активность акрозина, уровни фруктозы, цинка и лимонной кислоты, активность нейтральной  $\alpha$ -глюкозидазы; выполняли тест на связывание сперматозоидов с гиалуроновой кислотой (НВА-тест); в сыворотке крови определяли наличие антител (IgM и IgG) к SARS-CoV-2 (COVID-19). Исследование проводилось двукратно с интервалом 3–5 мес. **Результаты.** При первом обследовании нормозооспермия установлена в 33,5% ( $n=133$ ) случаев, патоспермия — в 66,5% ( $n=264$ ). У всех пациентов антитела к вирусу SARS-CoV-2 отсутствовали. При повторном обследовании через 3–5 мес антитела (IgG) к SARS-CoV-2 выявлены у 144 пациентов, из них 21 (14,6%) перенес легкую форму коронавирусной инфекции, а 123 (85,4%) — бессимптомную. Из дальнейшего исследования были исключены пациенты, которые получали какое-либо лечение (андрологическое, антиковидное и/или другое). Для оставшихся в исследовании пациентов (131 без антител и 93 с антителами IgG к SARS-CoV-2) анализ данных обследования был проведен с использованием парного критерия Стьюдента. Для всех параметров стандартной спермограммы по протоколу ВОЗ изменения после легкой и бессимптомной форм COVID-19, как и изменения степени фрагментации ДНК сперматозоидов, ферментативной активности акрозина и других оцениваемых параметров спермы (уровни фруктозы, лимонной кислоты, цинка и активность нейтральной  $\alpha$ -глюкозидазы), были статистически незначимы. Результаты теста на взаимодействие сперматозоидов с гиалуроновой кислотой (НВА-тест) ухудшились и имели статистически значимые различия после коронавирусной инфекции как легкой ( $p=0,006$ ), так и бессимптомной ( $p=0,001$ ) формы. У пациентов, избежавших заболевания новой коронавирусной инфекцией, статистически значимых изменений параметров спермы (в том числе со стороны НВА-теста) не выявлено. **Заключение.** Не получено достоверных данных о влиянии легких и бессимптомных форм течения COVID-19 на параметры стандартной спермограммы, MAR-тест, степень фрагментации ДНК сперматозоидов и ферментативную активность акрозина. Легкие и бессимптомные формы течения COVID-19 могут негативно влиять на взаимодействие сперматозоидов с гиалуроновой кислотой (НВА-тест), что свидетельствует о нарушении связывания сперматозоидов с zona pellucida (прозрачной зоной). Следует обратить внимание на НВА-тест при исследовании спермы пациентов, перенесших COVID-19.

**Ключевые слова:** анализ качества спермы; фрагментация ДНК; НВА-тест; акрозин; COVID-19; антитела к SARS-CoV-2.

**Для цитирования:** Луцкий Д.Л., Махмудов Р.М., Луцкая А.М., Выборнов С.В., Николаев А.А., Калашников Е.С., Никулина Д.М., Лозовский В.В., Лозовский В.Вл., Шишкина Л.М. Влияние бессимптомного и легкого течения COVID-19 на характеристики спермы. Клиническая практика. 2022;13(3):17–24. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract109001>

Поступила 26.06.2022

Принята 16.08.2022

Опубликована 13.09.2022

## THE IMPACT OF ASYMPTOMATIC AND MILD COVID-19 ON SPERM CHARACTERISTICS

© D.L. Lutsky<sup>1,2</sup>, R.M. Makhmudov<sup>3</sup>, A.M. Lutskaya<sup>1,2</sup>, S.V. Vybornov<sup>1,4</sup>, A.A. Nikolaev<sup>1</sup>, E.S. Kalashnikov<sup>5</sup>, D.M. Nikulina<sup>1</sup>, V.V. Lozovskii<sup>6</sup>, V.VI. Lozovskiy<sup>7</sup>, L.M. Shishkina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

<sup>2</sup> Laboratory «DIAMED-express» REPRODIAMED, Astrakhan, Russian Federation

<sup>3</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Alexander-Mariinsky Regional Clinical Hospital, Astrakhan, Russian Federation

<sup>5</sup> Limansky District Hospital, Liman, Russian Federation

<sup>6</sup> Centre of Family Health and Reproduction, Astrakhan, Russian Federation

<sup>7</sup> City Clinical Hospital № 3 named after S.M. Kirov, Astrakhan, Russian Federation

**Background:** Although the pandemic of the new coronavirus infection (COVID-19) is characterized by mostly mild and asymptomatic cases (more than 80%), it appears important to assess the potential risks for the male reproductive system, in particular, for the parameters of the sperm. **Aim:** To study the effect of a mild and asymptomatic course of the new coronavirus infection (COVID-19) on the male sperm's parameters.

**Methods:** The study included 397 patients who applied for a spermogram. All the patients underwent a spermogram study according to the WHO protocol, with the additionally measured degree of sperm DNA fragmentation, acrosine activity, fructose level, zinc level, citric acid level, neutral-glucosidase activity. A test for sperm binding to hyaluronic acid (HBA test) was performed, and the serum antibodies (IgM and IgG) against SARS-CoV-2 were analyzed. The study was conducted twice with an interval of 3–5 months. **Results:** At the first examination, normozoospermia was found in 33.5% (n=133) of patients, pathospermia — in 66.5% (n=264). All the patients had no antibodies against SARS-CoV-2 (COVID-19). When the analysis was repeated after 3–5 months, antibodies (IgG) against SARS-CoV-2 were detected in 144 patients: in 14.6% (n=21) the coronavirus infection was mild, and in 85.4% (n=123) it was asymptomatic. Those patients who received some type of a treatment (andrologic, anticovid, and/or other) were excluded from the further study. The subsequent analysis of the data from the untreated patients (131 patients without antibodies against SARS-CoV-2 and 93 patients with antibodies (IgG) against SARS-CoV-2) was performed using the Student's paired test. For all the parameters of the standard spermogram according to the WHO protocol, the found changes after the mild and asymptomatic form of COVID-19 were not statistically significant. Also, the changes in the degree of fragmentation of sperm DNA, the enzymatic activity of acrosine, and other estimated parameters of the sperm (levels of fructose, citric acid, zinc, and the activity of neutral-glucosidase) were not statistically significant. The results of the test for the spermatozoa's interaction with hyaluronic acid (HBA test) worsened and had statistically significant differences after the coronavirus infection in both the mild form (p=0.006) and asymptomatic form (p=0.001). There were no statistically significant changes in the sperm parameters (including those from the HBA test) in the patients who had not had the new coronavirus infection. **Conclusions:** No statistically significant data were obtained on the effect of mild and asymptomatic forms of the course of the new coronavirus infection on the parameters of the standard spermogram, on the degree of fragmentation of spermatozoa's DNA and the enzymatic activity of acrosin. Mild and asymptomatic forms of the new coronavirus infection course can negatively affect the interaction of spermatozoa with hyaluronic acid (HBA test), that indicates the impairment of the spermatozoa binding to the zona pellucida. One should pay attention to the HBA test when examining the sperm of patients who have suffered the new coronavirus infection.

**Keywords:** semen quality analysis; fragmentation DNA; SPERM-hyaluronan binding assay; acrosin; COVID-19; antibodies specific to SARS-CoV-2.

**For citation:** Lutsky DL, Makhmudov RM, Lutskaya AM, Vybornov SV, Nikolaev AA, Kalashnikov ES, Nikulina DM, Lozovskii VV, Lozovskiy VVI, Shishkina LM. The Impact of Asymptomatic and Mild COVID-19 on Sperm Characteristics. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(3):17–24. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract109001>

Submitted 26.06.2022

Revised 16.08.2022

Published 13.09.2022

## ОБОСНОВАНИЕ

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19)<sup>1</sup> стала настоящим вызовом для всего здравоохранения в целом и репродуктивной медицины в частности. На фоне пандемии наблюдается значительная естественная убыль населения России. Сложная демографическая ситуация усугубляется снижением числа родившихся в России во время пандемии детей по сравнению аналогичным периодом до пандемии.

Как в России, так и во всем мире предпринимаются попытки оценить потенциальные риски и последствия влияния новой коронавирусной инфекции на мужскую репродуктивную систему, в частности на параметры спермы [1–3]. Однако изучение влияния на мужскую репродуктивную систему проводится преимущественно у пациентов с коронавирусной инфекцией средней и тяжелой формы течения [4, 5]. Между тем наибольшее распространение (более 80%) получили легкие и бессимптомные формы течения инфекции. Большинство мужчин репродуктивного возраста переносят новую коронавирусную инфекцию именно в таких формах, поэтому, на наш взгляд, легкие и бессимптомные формы течения COVID-19 требуют самой пристальной оценки возможного влияния на морфофункциональные характеристики сперматозоидов и биохимические параметры спермы.

**Цель исследования** — изучение влияния COVID-19 легкого и бессимптомного течения на параметры спермы мужчин.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Многоцентровое наблюдательное когортное проспективное.

### Критерии соответствия

**Критерии включения:** мужской пол, отсутствие антител (IgM и IgG) к вирусу SARS-CoV-2, отсутствие COVID-19 и вакцинации против COVID-19 в анамнезе.

**Критерии не включения:** пациенты, которые перенесли новую коронавирусную инфекцию или были вакцинированы от COVID-19 до первого обследования и/или имели в сыворотке крови анти-

тела к SARS-CoV-2; пациенты, которые перенесли COVID-19 бессимптомно, но не имели определяемого уровня антител.

**Критерии исключения:** получение в период между первым и повторным обследованием андрологического лечения, и/или средняя и тяжелая формы течения COVID-19, и/или лечение препаратами, способными оказывать негативное воздействие на мужскую фертильность [4, 6], в том числе в связи с новой коронавирусной инфекцией, и/или участие в вакцинации.

### Условия проведения

Исследование выполнено на базах ГБУЗ АО «Центр охраны здоровья семьи и репродукции», ГБУЗ АО «Александрово-Мариинская областная клиническая больница», ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 3 имени С.М. Кирова» и лаборатории «Диамед-экспресс» ООО «РЕПРОДИАМЕД» г. Астрахани.

### Продолжительность исследования

Исследование проводилось с мая 2020 г. по февраль 2022 г., двукратно с интервалом 3–5 мес.

### Описание медицинского вмешательства

Для достижения поставленной цели пациентам, обратившимся для проведения спермограммы, выполнены комплексный анализ спермы и определение в сыворотке крови антител (IgM и IgG) к SARS-CoV-2 (COVID-19).

Комплексный анализ спермы, кроме выполнения стандартной спермограммы по протоколу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [7], включал MAR-тест (тест Mixed agglutination reaction выявляет в эякуляте антиспермальные антитела — иммуноглобулины изотипов G, A, M), определение в спермоплазме цинка, лимонной кислоты, фруктозы, активности нейтральной  $\alpha$ -глюкозидазы и акрозина, степени фрагментации ДНК-сперматозоидов, взаимодействия сперматозоидов с гиалуроновой кислотой.

Для выполнения MAR-теста использовали коммерческие наборы SpermMar IgA и SpermMar IgG (FertiPro, Бельгия), а также ImmunoSpheres Anti-IgM (Bioscreen Inc., США). Исследование проводилось в соответствии с рекомендациями руководства ВОЗ [7].

Определение уровня цинка в спермоплазме проводили спектрофотометрическим методом в соответствии с рекомендациями руководства ВОЗ [7].

<sup>1</sup> World Health Organization [Internet]. Coronavirus disease (COVID-19) weekly epidemiological update and weekly operational update. Режим доступа: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>. Дата обращения: 15.03.2022.

В работе использовали коммерческий набор Zinc Sp-DAC.Lq (DAC-SpectroMed s.r.l., Республика Молдова) с 2-(5-нитро-2-пиридилазо)-5-(N-пропил-N-сульфопропиламино)-фенол (нитро-PAPS) в качестве хромогена. Оптическую плотность определяли при длине волны 570 нм.

Определение в спермоплазме уровня лимонной кислоты проводили спектрофотометрическим методом с использованием коммерческого набора Citric Acid Test (FertiPro, Бельгия). Оптическую плотность определяли при длине волны 405 нм.

Для определения в спермоплазме уровня фруктозы использовали спектрофотометрический метод [7]. В работе применяли коммерческий набор Fructose Test (FertiPro, Бельгия). Оптическую плотность определяли при длине волны 492 нм.

Активность нейтральной  $\alpha$ -глюкозидазы определяли спектрофотометрическим методом [8] с *p*-нитрофенил- $\alpha$ -D-глюкопиранозидом в качестве субстрата. Для исследования использовали коммерческий набор EpiScreen Plus (FertiPro, Бельгия). Оптическую плотность определяли при длине волны 405 нм.

Для определения степени фрагментации ДНК сперматозоидов оценивали дисперсию хроматина [8]. В работе использовали коммерческий набор GoldCyto DNA (Guangzhou Jinsaito Trading, Китай).

Тест HBA (hyaluron binding assay) на связывание сперматозоидов с гиалуроновой кислотой проводили на слайдах с иммобилизованной гиалуроновой кислотой по стандартной методике [9, 10] с использованием коммерческого набора HBA Assay (Biocoat Inc., США).

Активность акрозина определяли стандартным спектрофотометрическим методом с N- $\alpha$ -бензоил-DL-аргинин-*p*-нитроанидидом (BAPNA) в качестве субстрата [11] при помощи коммерческого набора AcroScreen (Bioscreen Inc., США). Оптическую плотность определяли при длине волны 405 нм.

Определение антител (IgM и IgG) к SARS-CoV-2 (COVID-19) в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ (Вектор-Бест, Россия) и SARS-CoV-2 IgM Screen (ИМБИАН, Россия).

### Этическая экспертиза

Работа выполнена в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований

с участием человека» с поправками от 2013 года. От всех обследованных лиц получено информированное согласие на проведение исследования и использование анонимизированных данных о состоянии их здоровья в научных целях.

### Статистический анализ

Исходя из поставленной цели, для статистического анализа использовали *t*-критерий Стьюдента для связанных выборок (парный критерий Стьюдента), программный пакет MedCalc Ver.19.7 (MedCalc Software Ltd., Бельгия). В качестве порогового уровня статистической значимости принято значение  $p < 0,01$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Объекты (участники) исследования

Всего обследовано 397 пациентов в возрасте от 18 до 55 (средний возраст  $32,86 \pm 6,16$ ) лет. У всех обследованных в сыворотке крови отсутствовали антитела (IgM и IgG) к вирусу SARS-CoV-2 (COVID-19). По результатам первого обследования с использованием критериев ВОЗ нормозооспермия установлена у 33,5% ( $n=133$ ) пациентов, патозооспермия — у 66,5% ( $n=264$ ) [7].

Следующее обследование проведено с той же группой пациентов спустя 3–5 мес.

### Основные результаты исследования

За период наблюдения 36,27% пациентов ( $n=144$ , от 19 до 55 лет, средний возраст  $33,19 \pm 6,02$  года) перенесли новую коронавирусную инфекцию (при обследовании в сыворотке крови обнаружены антитела IgG к SARS-CoV-2), из них бессимптомное течение заболевания имели 81,25% ( $n=117$ , от 19 до 55 лет, средний возраст  $33,11 \pm 5,83$  года), легкое течение — 15,28% ( $n=22$ , от 23 до 47 лет, средний возраст  $32,50 \pm 5,68$  года), средней степени тяжести или тяжелое течение болезни (в том числе потребовавшее госпитализации) — 3,47% ( $n=5$ , от 30 до 55 лет, средний возраст  $38,00 \pm 10,15$  года). Остальные 63,73% пациентов ( $n=253$ , от 18 до 55 лет, средний возраст  $32,68 \pm 6,32$  года) за период наблюдения не болели новой коронавирусной инфекцией (при обследовании в сыворотке крови антитела IgG и/или IgM к SARS-CoV-2 не обнаружены).

Согласно критериям соответствия, из дальнейшего исследования были исключены 173 пациента, данные которых в дальнейшем не учитывались.

Из оставшихся 224 пациентов, не получавших какого-либо лечения, не болели новой коронави

русной инфекцией 58,48% (группа 1,  $n=131$ , от 19 до 53 лет, средний возраст  $32,82 \pm 6,12$  года), перенесли коронавирусную инфекцию бессимптомно 34,82% (группа 2,  $n=78$ , от 19 до 52 лет, средний возраст  $32,52 \pm 5,83$  года), в легкой форме — 6,70% (группа 3,  $n=15$ , от 25 до 39 лет, средний возраст  $33,06 \pm 4,45$  года).

Данные стандартной спермограммы в начале обследования сопоставили и попарно проанализировали при помощи  $t$ -критерия Стьюдента для связанных выборок с повторной спермограммой, выполненной через 3–5 мес.

В группе 1 при числе наблюдаемых 131 число степеней свободы ( $f$ ) было равно 130, а критическое значение  $t$ -критерия Стьюдента ( $t_{кр}$ ) составило 1,980. Анализ показал, что для всех параметров ( $t_{наб}$ ) стандартной спермограммы выполнялось условие  $t_{наб} < t_{кр}$ , следовательно, изменения признаков были статистически незначимы. Аналогично статистически значимых изменений не наблюдалось и для других оцениваемых параметров (MAR-тест, уровень цинка, уровень лимонной кислоты, уровень фруктозы, активность нейтральной  $\alpha$ -глюкозидазы, степень фрагментации ДНК сперматозоидов, взаимодействие сперматозоидов с гиалуроновой кислотой и активность акрозина).

В группе 2 при числе наблюдаемых 78 число степеней свободы ( $f$ ) было равно 77, а критическое значение  $t$ -критерия Стьюдента ( $t_{кр}$ ) составило 1,992. Анализ показал, что для всех параметров ( $t_{наб}$ ) стандартной спермограммы выполнялось условие  $t_{наб} < t_{кр}$ , т.е. изменения признаков были статистически незначимы. Аналогично статистически значимых изменений не наблюдалось для остальных оцениваемых параметров (MAR-тест, уровень цинка, уровень лимонной кислоты, уровень фруктозы, активность нейтральной  $\alpha$ -глюкозидазы, степень фрагментации ДНК сперматозоидов и активность акрозина), за исключением НВА-теста (оценка

взаимодействия сперматозоидов с гиалуроновой кислотой), для которого парный  $t$ -критерий Стьюдента ( $t_{наб}$ ) составил 3,587, т.е.  $t_{наб} > t_{кр}$ , следовательно, изменения признака были статистически значимы ( $p=0,001$ ).

В группе 3 при числе наблюдаемых 15 число степеней свободы ( $f$ ) было равно 14, а критическое значение  $t$ -критерия Стьюдента ( $t_{кр}$ ) составило 2,145. Анализ показал, что для всех параметров ( $t_{наб}$ ) стандартной спермограммы выполнялось условие  $t_{наб} < t_{кр}$ , т.е. изменения признаков были статистически незначимы. Аналогично статистически значимых изменений не наблюдалось для остальных оцениваемых параметров (MAR-тест, уровень цинка, уровень лимонной кислоты, уровень фруктозы, активность нейтральной  $\alpha$ -глюкозидазы, степень фрагментации ДНК сперматозоидов и активность акрозина), за исключением НВА-теста, для которого парный  $t$ -критерий Стьюдента ( $t_{наб}$ ) составил 3,270, т.е.  $t_{наб} > t_{кр}$ , следовательно, изменения признака были статистически значимы ( $p=0,0016$ ).

Дальнейший анализ показал, что результаты взаимодействия сперматозоидов с гиалуроновой кислотой в пределах нормативных значений (НВА-тест  $\geq 80\%$ ) и ниже нормативных значений (НВА-тест  $< 80\%$ ) были очень близкими во всех трех группах пациентов при первом обследовании (табл. 1). При повторном обследовании оказалось, что в группе 1 соотношение пациентов с результатами НВА-теста в пределах нормативных и ниже нормативных значений не изменилось в отличие от групп 2 и 3, в которых соотношение изменилось в сторону увеличения результатов НВА-теста ниже нормативного значения (см. табл. 1).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние новой коронавирусной инфекции на репродуктивную систему мужчин в настоящее время активно изучается [5, 12]. Предварительные

Таблица 1 / Table 1

Оценка взаимодействия сперматозоидов с гиалуроновой кислотой (НВА-тест) /  
Evaluation of the interaction of spermatozoa with hyaluronic acid (HBA test)

Группы	Результаты НВА-теста				Изменение относительно первого обследования	
	Первое обследование		Повторное обследование		$\geq 80\%*$	$< 80\%$
	$\geq 80\%*$	$< 80\%$	$\geq 80\%*$	$< 80\%$		
Группа 1, $n=131$	93,13 ( $n=122$ )	6,87 ( $n=9$ )	93,13 ( $n=122$ )	6,87 ( $n=9$ )	0	0
Группа 2, $n=78$	93,59 ( $n=73$ )	6,41 ( $n=5$ )	87,18 ( $n=68$ )	12,82 ( $n=10$ )	↓	↑
Группа 3, $n=15$	93,33 ( $n=14$ )	6,67 ( $n=1$ )	80,0 ( $n=12$ )	20,0 ( $n=3$ )	↓	↑

**Примечание.** \* Соответствует нормативному значению.

**Note:** \* Corresponds to the standard value.

исследования свидетельствуют о несомненном прямом или косвенном влиянии новой коронавирусной инфекции на репродуктивное здоровье мужчин [4, 13]. При среднем и тяжелом течении коронавирусной инфекции невозможно исключить влияние таких факторов, как гипертермия, «цитокинный шторм», системное снижение оксигенации и токсическое влияние лекарственных препаратов [5, 6]. В этом случае исследование легких и бессимптомных форм течения COVID-19 поможет выявить возможное прямое влияние SARS-CoV-2 на сперматогенез, морфофункциональное состояние сперматозоидов и их биохимическое окружение.

Полученные нами данные свидетельствуют, что при наиболее распространенных (бессимптомное и легкое) формах течения новой коронавирусной инфекции параметры стандартной спермограммы достоверно не изменяются. Не наблюдается достоверного влияния на показатели MAR-теста, уровни лимонной кислоты, цинка и фруктозы в эякуляте, активность нейтральной  $\alpha$ -глюкозидазы и акрозина. Отсутствовало, по нашим данным, достоверное влияние на степень фрагментации ДНК сперматозоидов. Вероятно, повреждение ДНК сперматозоидов, которое наблюдалось другими авторами [4, 14] при средних и тяжелых формах течения COVID-19, было связано с оксидативным стрессом [15–17] и/или токсическим воздействием лекарственных препаратов [6], но не с прямым влиянием патогена.

Из всех оцениваемых параметров новая коронавирусная инфекция (перенесенная в легкой и бессимптомной форме) в ряде случаев оказывала достоверное отрицательное влияние только на взаимодействие сперматозоидов с гиалуроновой кислотой. Поскольку другие возможные факторы влияния были максимально исключены, мы полагаем, что в этом случае речь может идти о непосредственном, возможно, специфическом влиянии SARS-CoV-2, т.е. при COVID-19 существует риск нарушения процесса взаимодействия специфических рецепторов сперматозоидов, ответственных за связывание с гиалуроновой кислотой, *zona pellucida*, и, соответственно, негативное влияние на процесс оплодотворения.

Нам представляется по меньшей мере три вероятных причины, которые могут оказать влияние на результаты НВА-теста: (1) снижение количества специфических рецепторов, презентованных на поверхности сперматозоидов; (2) изменение пространственной конфигурации специфических рецепторов; (3) блокирование специфических рецеп-

торов. Остается неясным и требует дальнейшего изучения, какой именно механизм приводит к нарушению взаимодействия сперматозоидов с гиалуроновой кислотой.

#### Ограничения исследования

Выборка сформирована преимущественно из мужчин, обращавшихся к урологам-андрологам из-за отсутствия беременности у их партнерш на протяжении от 4 до 12 мес регулярной половой жизни без использования средств контрацепции. Небольшое количество пациентов (менее 5%) в представленной выборке проходили обследование в процессе подготовки к планируемой беременности. Таким образом, большая часть пациентов, включенных в исследование, могла иметь нарушения репродуктивной функции в виде субфертильности или инфертильности еще до заболевания COVID-19.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Легкое и бессимптомное течение COVID-19 не оказывает влияния на параметры стандартной спермограммы, степень фрагментации ДНК сперматозоидов, показатели MAR-теста, уровни лимонной кислоты, цинка и фруктозы в эякуляте, активность нейтральной  $\alpha$ -глюкозидазы и акрозина. В то же время легкое и бессимптомное течение COVID-19 может приводить к нарушению взаимодействия сперматозоидов с гиалуроновой кислотой. Пациентам, перенесшим COVID-19, при выполнении спермограммы может быть дополнительно рекомендовано проведение НВА-теста, особенно если предполагается их участие в программах с использованием вспомогательных репродуктивных технологий, в том числе экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов. Молекулярные механизмы влияния SARS-CoV-2 на взаимодействие сперматозоидов с гиалуроновой кислотой требуют дополнительного исследования.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Д.Л. Луцкий — концепция и дизайн исследования, статистический анализ данных, написание рукописи; Р.М. Махмудов — концепция и дизайн исследования, статистический анализ данных; А.М. Луцкая — сбор и обработка материала, написание рукописи; С.В. Выборнов, Е.С. Калашников, В.В. Лозовский, В.Вл. Лозовский, Л.М. Шишкина — сбор и обработка материала; Д.М. Никулина, А.А. Николаев — редактирование рукописи. Авторы подтверждают соответствие своего ав-

торства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Author contribution.** *D.L. Lutsky* — research concept and design, statistical data analysis, manuscript writing; *R.M. Makhmudov* — research concept and design, statistical data analysis; *A.M. Lutskaya* — collection and processing of material, manuscript writing; *S.V. Vybornov, E.S. Kalashnikov, V.V. Lozovskii, V.V. Lozovskiy, L.M. Shishkina* — collection and processing of the data; *D.M. Nikulina, A.A. Nikolaev* — manuscript editing. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

**Funding source.** The study had no sponsorship.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Competing interests.** The authors declare that they have no conflicts of interests related to this study.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дашко А.А., Елагин В.В., Киселева Ю.Ю., и др. Влияние новой коронавирусной инфекции на мужскую фертильность (предварительные данные) // *Проблемы репродукции*. 2020. Т. 26, № 6. С. 83–88. [Dashko AA, Elagin VV, Kiseleva YY, et al. The impact of a new coronavirus infection on male fertility (preliminary data). *Russ J Human Reproduction*. 2020;26(6):83–88. (In Russ).] doi: 10.17116/repro20202606183
2. Holtmann N, Edimiris P, Andree M, et al. Assessment of SARS-CoV-2 in human semen — a cohort study. *Fertility Sterility*. 2020;114(2):233–238. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.05.028
3. Seymen CM. The other side of COVID-19 pandemic: effects on male fertility. *J Med Virol*. 2021;93(3):1396–1402. doi: 10.1002/jmv.26667
4. Асфандияров Ф.Р., Круглов В.А., Выборнов С.В., и др. Постковидный транзитный гипогонадизм и эректильная дисфункция // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2021. Т. 14, № 3. С. 112–118. [Asfandiyarov FR, Kruglov VA, Vybornov SV, et al. Post-COVID-19 transient hypogonadism and erectile dysfunction. *Experiment Clin Urol*. 2021;14(3):112–118. (In Russ).] doi: 10.29188/2222-8543-2021-14-3-112-118
5. Dutta S, Sengupta P. SARS-CoV-2 and male infertility: possible multifaceted pathology. *Reprod Sci*. 2021;28(1):23–26. doi: 10.1007/s43032-020-00261-z
6. Ших Е.В., Махова А.А., Мандыч Д.В. Влияние лекарственных средств на мужскую фертильность. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 128 с. [Shikh EV, Makhova AA, Mandych DV. Influence of medicinal products on male fertility. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 128 p. (In Russ).]
7. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. Geneva: WHO Press; 2010. 271 p.
8. Fernández JL, Muriel L, Goyanes V, et al. Simple determination of human sperm DNA fragmentation with an improved sperm chromatin dispersion test. *Fertility Sterility*. 2005;84(4):833–842. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.11.089
9. Ye H, Huang GN, Gao Y, Liu DY. Relationship between human sperm-hyaluronan binding assay and fertilization rate in conventional in vitro fertilization. *Hum Reprod*. 2006;21(6):1545–1550. doi: 10.1093/humrep/del008
10. Huszar G, Ozenci CC, Cayli S, et al. Hyaluronic acid binding by human sperm indicates cellular maturity, viability, and unreacted acrosomal status. *Fertility Sterility*. 2003;79(3):1616–1624. doi: 10.1016/S0015-0282(03)00402-3
11. Cui YH, Zhao RL, Wang Q, Zhang ZY. Determination of sperm acrosin activity for evaluation of male fertility. *Asian J Androl*. 2000;2(3):229–232.
12. Адамян Л.В., Киселева Ю.Ю., Елагин В.В., и др. COVID-19 и репродуктивное здоровье мужчин (обзор литературы) // *Проблемы репродукции*. 2020. Т. 26, № 5. С. 17–21. [Adamyan LV, Kiseleva YY, Elagin VV, et al. COVID-19 and men's reproductive health (literature review). *Russ J Human Reproduction*. 2020;26(5):17–21. (In Russ).] doi: 10.17116/repro20202605117
13. Сивков А.В., Корякин А.В., Синягин А.А., и др. Мочеполовая система и COVID-19: некоторые аспекты // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2020. № 2. С. 18–23. [Sivkov AV, Koryakin AV, Sinyagin AA, et al. Genitourinary system and COVID-19: some aspects. *Experiment Clin Urol*. 2020;(2):18–23. (In Russ).] doi: 10.29188/2222-8543-2020-12-2-18-23
14. Li R, Yin T, Fang F, et al. Potential risks of SARS-Cov-2 infection on reproductive health. *Reproductive BioMed Online*. 2020;41(1):89–95. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.04.018
15. Dutta S, Majzoub A, Agarwal A. Oxidative stress and sperm function: a systematic review on evaluation and management. *Arab J Urol*. 2019;17(2):87–97. doi: 10.1080/2090598X.2019.1599624
16. Sengupta P, Dutta S. Does SARS-CoV-2 infection cause sperm DNA fragmentation? Possible link with oxidative stress. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2020;25(5):405–406. doi: 10.1080/13625187.2020.1787376
17. Овчинников Р.И., Гамидов С.И., Попова А.Ю., Ижбаев С.Х. Мужское бесплодие: до и после эпохи коронавируса SARS-CoV-2 // *Медицинский совет*. 2020. № 13. С. 179–187. [Ovchinnikov RI, Gamidov SI, Popova AY, Izhbaev SK. Male infertility: before and after the era of SARS-CoV-2. *Medical Advice*. 2020;(13):179–187. (In Russ).] doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-179-187

## ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

**Луцкий Дмитрий Леонидович**, д.м.н., доцент;  
адрес: Россия, 414056, Астрахань, ул. Татищева, д. 17-45;  
e-mail: dmitry.lutsky@bk.ru; eLibrary SPIN: 8826-1441;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1412-3322>

## AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

**Dmitry L. Lutsky**, MD, PhD, Assistant Professor;  
address: 17-45 Tatishcheva str. 414056, Astrakhan, Russia;  
e-mail: dmitry.lutsky@bk.ru; eLibrary SPIN: 8826-1441;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1412-3322>

## Соавторы:

**Махмудов Рамиль Мукминович**, преподаватель;  
e-mail: ramilmahmudov@mail.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8565-4788>

**Луцкая Аделя Мукминовна**, к.м.н., ассистент;  
e-mail: amm80@bk.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7094-6331>

**Выборнов Сергей Владимирович**, к.м.н., ассистент;  
e-mail: andro-vybor@yandex.ru; eLibrary SPIN: 6572-1798;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8584-5533>

**Николаев Александр Аркадьевич**, д.м.н., профессор;  
e-mail: chimnik@mail.ru; eLibrary SPIN: 8417-3876;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6607-430X>

**Калашников Евгений Сергеевич**, уролог;  
e-mail: lazer@astranet.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4552-6439>

**Никулина Дина Максимовна**, д.м.н., профессор;  
e-mail: nikulinadina@yandex.ru; eLibrary SPIN: 6230-1320;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4294-3480>

**Лозовский Владимир Викторович**, уролог-андролог;  
e-mail: andro-loz@mail.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8168-7016>

**Лозовский Владимир Владимирович**, уролог-андролог;  
e-mail: urolog-androlog@rambler.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7462-6028>

**Шишкина Луиза Максимовна**, студент 6-го курса;  
e-mail: shishkina\_luiza@bk.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1149-6940>

## Co-authors:

**Ramil M. Mahmudov**, Lecturer;  
e-mail: ramilmahmudov@mail.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8565-4788>

**Adela M. Lutskaya**, MD, PhD, Assistant;  
e-mail: amm80@bk.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7094-6331>

**Sergey V. Vybornov**, MD, PhD, Assitant;  
e-mail: andro-vybor@yandex.ru; eLibrary SPIN: 6572-1798;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8584-5533>

**Alexander A. Nikolaev**, MD, PhD, Professor;  
e-mail: chimnik@mail.ru; eLibrary SPIN: 8417-3876;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6607-430X>

**Evgeniy S. Kalashnikov**, MD;  
e-mail: lazer@astranet.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4552-6439>

**Dina M. Nikulina**, MD, PhD, Professor;  
e-mail: nikulinadina@yandex.ru; eLibrary SPIN: 6230-1320;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4294-3480>

**Vladimir V. Lozovskii**, MD;  
e-mail: andro-loz@mail.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8168-7016>

**Vladimir VI. Lozovskiy**, MD;  
e-mail: urolog-androlog@rambler.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7462-6028>

**Luiza M. Shishkina**, Student;  
e-mail: shishkina\_luiza@bk.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1149-6940>