

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-2-88-94>

Влияние вируса COVID-19 на мужскую фертильность и эректильную функцию

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

П.С. Кызласов¹, М.Н. Коршунов², Е.С. Коршунова², П.Д. Плясова¹, А.Т. Мустафаев¹, Е.В. Помешкин³, Е.В. Волокитин¹

¹ ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства; д. 23, ул. Маршала Новикова, Москва 123098, Россия

² ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; д. 19, строение 1А, ул. Маршала Тимошенко, Москва, 121359, Россия

³ ГАУЗ «Кузбасская клиническая больница скорой помощи им. М.А. Подгорбунского»; д. 22, ул. Н. Островского, Кемерово, 650991, Россия

Контакт: Кызласов Павел Сергеевич, dr.kyzlasov@mail.ru

Аннотация:

Введение. Проблема пандемии, вызванная вирусом COVID-19 является крайне актуальной. Доказано, что SARS-CoV-2, вызывающий респираторный дистресс-синдром, агрессивен не только по отношению к легочной ткани, как это предполагалось изначально. Перспективным направлением в изучении патогенных свойств возбудителя является влияние на мужскую половую систему.

Материалы и методы. Авторы обзора осуществляли поиск по ключевым словам: «COVID-19», «SARS-CoV-2», «мужская фертильность», «репродуктивное здоровье», «сперматозоиды», «эректильная функция», «эрекция» в базах данных Pubmed и eLibrary. Всего было найдено 122 публикации, из которых для настоящего обзора отобраны 34.

Результаты. Согласно обзору научных публикаций, коронавирусная инфекция может негативно влиять на репродуктивную систему мужчин через комбинацию рецепторов АПФ-2 и клеточной трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2), вследствие развития оксидативного стресса в тестикулярной ткани, гипертермии, вторичного синдрома цитокинового шторма, побочных явлений принимаемых лекарственных препаратов, что приводит к повреждению тестикулярной ткани, снижению количества и качества сперматозоидов, развитию различных форм патоспермий. Каскад патологических процессов в организме мужчины, развивающийся под влиянием вируса COVID-19, приводит к поражению эндотелия пенильных сосудов, снижению уровня оксида азота в кавернозных телах, что проявляется снижением эректильной функции.

Выводы. В связи краткосрочностью выполненных исследований, неоднородностью наблюдаемых групп пациентов и ограниченной выборкой нельзя сделать окончательные прогнозы тяжести репродуктивных и сексуальных нарушений после перенесенной новой коронавирусной инфекции, их связи с особенностями течения заболевания и степенью обратимости патологических процессов. Накопленные за период пандемии данные свидетельствуют о потенциальном влиянии SARS COVID-19 на мужскую фертильность и эректильную функцию, что требует проведения дальнейших широкомасштабных однородных наблюдений.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; новая коронавирусная инфекция; мужская фертильность; мужское бесплодие; эректильная дисфункция; оксидативный стресс; фрагментация ДНК сперматозоидов; эндотелиальная дисфункция.

Для цитирования: Кызласов П.С., Коршунов М.Н., Коршунова Е.С., Плясова П.Д., Мустафаев А.Т., Помешкин Е.В., Волокитин Е.В. Влияние вируса COVID-19 на мужскую фертильность и эректильную функцию. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(2)88-94; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-2-88-94>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-2-88-94>

The effect of COVID-19 virus on male fertility and erectile function

LITERATURE REVIEW

P.S. Kyzlasov¹, M.N. Korshunov², E.S. Korshunova², P.D. Plyasova¹, A.T. Mustafayev¹, E.V. Pomeshkin³, E.V. Volokitin¹

¹ Department of Urology and Andrology, Medical and Biological University of Innovation and Continuing Education, State Scientific Center of the Federal State Budgetary Institution «Burnazyan Federal Medical Biophysical Center» Federal Medical and Biological Agency of Russia; 23, st. Marshal Novikov, Moscow 123098, Russia

² Central Medical Academy Administration of the President of Russian Federation; 19, building 1A, st. Marshal Timoshenko, Moscow, 121359, Russia

³ M.A. Podgorbunsky Kuzbass Clinical Hospital of Emergency Medical Care; 22, st. N. Ostrovsky, Kemerovo, 650991, Russia

Contacts: Pavel S. Kyzlasov, dr.kyzlasov@mail.ru

Summary:

Introduction. The problem of the pandemic caused by the COVID-19 virus is extremely relevant. It has been proven that SARS-CoV-2, which causes respiratory distress syndrome, is not only aggressive towards lung tissue, as was originally assumed. A promising direction in the study of the pathogenic properties of the pathogen is the effect on the male reproductive system.

Materials and methods. The review authors searched the Pubmed and eLibrary databases for the keywords «COVID-19», «SARS-CoV-2», «male fertility», «reproductive health», «sperm», «erectile function», «erection». A total of 122 publications were found, of which 34 were selected for this review.

Results. According to a review of scientific publications, coronavirus infection can negatively affect the reproductive system of men through a combination of ACE-2 receptors and cellular transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2), due to the development of oxidative stress in testicular tissue, hyperthermia, secondary cytokine storm syndrome, side effects of medications taken, which leads to damage to the testicular tissue, a decrease in the quantity and quality of spermatozoa, and the development of various forms of pathospermia. The cascade of pathological processes in the body of a man, developing under the influence of the COVID-19 virus, leads to damage to the endothelium of the penile vessels, a decrease in nitric oxide level in the cavernous bodies, which is manifested by a decrease in erectile function.

Conclusions. Due to the short duration of the studies performed, the heterogeneity of the observed groups of patients, and a limited sample, it is impossible to make final predictions of the severity of reproductive and sexual disorders after a new coronavirus infection, their relationship with the characteristics of the course of the disease and the degree of reversibility of pathological processes. Accumulated data during the pandemic period indicate the potential impact of SARS-CoV-2 on male fertility and erectile function, which requires further large-scale homogeneous observations.

Key words: COVID-19; SARS-CoV-2; new coronavirus infection; male fertility; male infertility; erectile dysfunction; oxidative stress; sperm DNA fragmentation; endothelial dysfunction.

For citation: Kyzlasov P.S., Korshunov M.N., Korshunova E.S., Plyasova P.D., Mustafayev A.T., Pomeshkin E.V., Volokitin E.V. The effect of COVID-19 virus on male fertility and erectile function. *Experimental and Clinical Urology*, 2022;15(2)88-94; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-2-88-94>

ВВЕДЕНИЕ

Мужское бесплодие и эректильная дисфункция (ЭД) представляют важную медико-биологическую и социальную проблему во всем мире. Согласно статистическим данным, в Европе и США встречаемость бесплодия среди сексуально активных пар находится на уровне 15-25% [1, 2]. В России частота бесплодных браков составляет 17-24% и имеет вариации в зависимости от региона [3]. На долю мужского фактора в структуре бесплодия приходится от 20 до 50%. Исследования показывают прогрессирующее снижение мужской фертильности за последнее десятилетие [4, 5].

Распространенность эректильной дисфункции в мире в среднем составляет 20-30% со значительными статистическими колебаниями в различных странах. Так, в Великобритании ЭД наблюдается у 13% мужчин, в Испании – у 20%, 30% мужчин страдают ЭД во Франции и до 60% – в Бельгии [4]. Согласно результатам эпидемиологического исследования Д.Ю. Пушкаря и соавт. о распространенности ЭД на территории РФ, легкая степень ЭД была зафиксирована у 71,3%, средняя – у 6,6% и тяжелая степень – у 12% респондентов [6].

Вышеуказанное подчеркивает важность сохранения сексуальной активности и фертильного потенциала мужской популяции.

Проблема пандемии, вызванная вирусом COVID-19, пока остается недостаточно изученной в отношении мужского здоровья, однако уже известно, что SARS-CoV-2, вызывающий респираторный дистресс-синдром, агрессивен не только по отношению к легочной ткани, но и в отношении мужской мочеполовой системы.

В настоящее время рассматриваются следующие пути негативного влияния SARS-CoV-2 на мужскую фертильность: экспрессия рецепторов АПФ-2 в яич-

ках, обуславливающая тропность вируса к тестикулярной ткани, активация оксидативного стресса, эндотелиальная дисфункция, нарушение работы гипоталамо-гипофизарной системы, эффект гипертермии и гамето-токсическое действие проводимой терапии. Большой интерес приобретает изучение возможной связи между перенесенной коронавирусной инфекцией и ухудшением эректильной функции.

На данный момент нельзя однозначно оценить степень влияния SARS-CoV-2, респираторного дистресс-синдрома и побочных эффектов проводимой терапии на мужскую репродуктивную и сексуальную функции в связи с относительной немногочисленностью исследований данного направления.

В статье представлен обзор наиболее актуальных и значимых публикаций из общедоступных литературных источников, осуществлен синтез информации о влиянии новой коронавирусной инфекции на мужскую фертильность и эректильную функцию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Осуществлен поиск по следующим ключевым словам: «COVID-19», «SARS-CoV-2», «мужская фертильность», «male fertility», «репродуктивное здоровье», «reproductive health», «сперматозоиды», «spermatozoa», «эректильная функция», «erectile function», «эрекция», «erection» в базах данных Pubmed и eLibrary.ru Всего было найдено 122 публикации, из которых для настоящего обзора отобраны 34.

РЕЗУЛЬТАТЫ

COVID-19 и репродуктивная функция мужчины

Известно, что SARS-CoV-2 атакует клетки опосредованно через комбинацию рецепторов АПФ-2 и клеточной трансмембранной сериновой протеазы 2

(TMPRSS2). Воздействие осуществляется путем связывания белка S вирусной оболочки с рецептором. Расщепление белка S на субъединицы S1 и S2 способствует проникновению вируса в клетку-мишень, высвобождению вирусной РНК с последующей репликацией и транскрипцией генома COVID-19.

Домен S1 функционирует в связывании вируса с мембраной клетки-хозяина, в то время как домен S2 отвечает за слияние вируса с мембранами клетки-хозяина, облегчая проникновение вирусного генома. Вирусные S-белки подвергаются протеолитическому праймингу трансмембранной сериновой протеазой 2 [7, 8, 9]. Экспрессия данных рецепторов в тестикулярной ткани, а именно в клетках Сертоли, Лейдига и сперматогониях, предположительно могла бы являться причиной стойкого снижения фертильности у мужчин, перенесших новую коронавирусную инфекцию. В тканях яичка данная комбинация не была найдена, что позволяет предположить крайне низкую вероятность развития мужского бесплодия у данной группы лиц [10].

Однако, по данным исследований, опосредованное воздействия вируса COVID-19 через комбинацию АПФ-2 и TMPRSS2 является не единственным механизмом влияния на тестикулярную ткань. Так, одной из вероятных причин развития мужского бесплодия вследствие перенесенной коронавирусной инфекции является оксидативный стресс. Установлено, что SARS-CoV-2, как и другие респираторные вирусы, связан с повышенной выработкой цитокинов и избыточной генерацией активных форм кислорода и реактивных форм азота [11]. На сегодняшний день теория оксидативного стресса является ведущей при выяснении патогенеза мужского бесплодия, поскольку известно, что продукция активных форм кислорода напрямую связана с деятельностью митохондрий, которыми богата тестикулярная ткань. В результате митохондриальных дисфункций, связанных с действием оксидативного стресса, наблюдается ряд патоспермий. Так на ранних стадиях сперматогенеза окислительный стресс вызывает олигоспермию, а развитие тератозоспермии связано с мутациями ДНК и повреждением клеточных структур в результате прямого действия активных форм кислорода [12].

Еще одним из механизмов возможного развития мужского бесплодия вследствие COVID-19 является поражение гипоталамо-гипофизарной системы. SARS-CoV-2 может проникать в организм человека через носовые и оральные пути, далее преодолевать гематоэнцефалический барьер. Известно, что клетки головного мозга также экспрессируют на своих мембранах рецепторы АПФ-2, что делает их возможной мишенью для SARS-CoV-2. Важно отметить, что центральная нервная система играет решающую роль в эндокринном контроле функции яичек. Гипоталамо-

гипофизарно-гонадная ось функционирует по типу отрицательной обратной связи. Гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ), вырабатываемый нейронами гипоталамуса, активирует высвобождение фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) гипофизом. Низкий уровень ГнРГ вызывает снижение уровней ФСГ и ЛГ, что приводит к дисфункции клеток Сертоли и Лейдига. Таким образом, поражение гипоталамо-гипофизарного комплекса может стать причиной нарушений сперматогенеза [13].

Одним из возможных механизмов снижения мужской фертильности при COVID-19 является гипертермия, которая наблюдается более чем у 80% пациентов, инфицированных COVID-19. Даже при ограниченной продолжительности гипертермии может наблюдаться снижение количества и/или подвижности сперматозоидов, а также нарушение целостности ДНК. Возвращение параметров спермы к исходным значениям может занимать до трех месяцев. Таким образом, лихорадка, вызванная COVID-19, может ухудшать параметры эякулята даже при отсутствии в ней вируса [13–15]. Поскольку терморегуляция тела имеет важное значение в процессе развития зародышевых клеток, изменения температурного режима органов мошонки вследствие высокой температуры, сопровождающей течение новой коронавирусной инфекции, может вызвать дегенерацию и разрушение сперматогоний. J. Segars и соавт. сообщили, что апоптоз мейотических зародышевых клеток напрямую связан с высокой температурой [16]. Лихорадка является одним из распространенных симптомов при SARS-CoV-2 и может оказывать косвенное влияние на нарушение функции.

Доказано, что у группы пациентов с тяжелой формой COVID-19 может развиваться вторичный синдром цитокинового шторма (гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз), характеризующийся устойчивой лихорадкой и фатальной гиперцитокинемией с полиорганной недостаточностью. У данных пациентов наблюдается особый цитокиновый профиль сыворотки крови с цитопенией и гиперферритинемией. Вторичная воспалительная реакция при участии цитокинов, инфильтрации лейкоцитов и гипертермия в совокупности приводит к разрушению клеток Лейдига, нарушению секреции андрогенов с развитием гипогонадизма и снижением фертильности. Таким образом, изменения профиля цитокинов, вызванные COVID-19, могут иметь дальнейшие последствия для мужской фертильности [17–19].

Побочные эффекты, вызываемые некоторыми препаратами, используемыми для лечения COVID-19, включая противовирусные и глюкокортикоиды, могут стать потенциальными факторами риска, снижающими мужскую фертильность. Так, например, со-

гласно 13-й версии временных «Методических рекомендаций по профилактике диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19» фавипиравир и глюкокортикостероиды могут оказывать отрицательное влияние на мужскую фертильность [20]. Согласно инструкции к препарату, фавипиравир противопоказан беременным женщинам, а также мужчинам и женщинам при планировании беременности. Вышеуказанное диктует необходимость использования барьерной контрацепции в период применения фавипиравира и в течение 3-х месяцев после окончания приема препарата [21].

Глюкокортикоиды – стероидные препараты, которые входят в схему лечения пациентов с коронавирусной инфекцией среднего и тяжелого течения. Небольшие дозы глюкокортикоидов, используемые в течение короткого временного периода, не оказывают негативного воздействия на мужскую репродуктивную функцию. Высокие дозы препаратов могут привести к расширению интерстициального пространства сперматогенного эпителия с последующим разрушением клеточных связей и нарушением целостности гемато-тестикулярного барьера, что делает ткань яичка уязвимой для циркулирующих токсических веществ [22].

В результате повреждения гемато-тестикулярного барьера, развития воспалительных явлений в тканях яичка, а также под действием воспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-6 (ИЛ-6), возможно образование антиспермальных антител. Данная патофизиологическая цепочка указывает на предпосылки к возникновению иммунного бесплодия у мужчин после перенесенного COVID-19 [23].

Особое значение имеет развитие воспалительного процесса в гонадах вследствие генерализации инфекции. Отмечено, что в острой фазе инфекции дискомфорт в мошонке преобладает у ряда пациентов с переменной интенсивностью [8, 24]. В ходе исследования Н. Li и соавт. была проведена гистопатологическая оценка яичек и придатков яичек умерших пациентов с подтвержденным COVID-19. Были выявлены выраженные изменения в виде интерстициального отека и застоя как в яичках, так и в придатках во всех случаях наблюдения. Наблюдалась явная эксудация эритроцитов, истончение эпителия семенных канальцев с высокой степенью поражения сперматогенного эпителия. Вышеуказанные изменения сопровождались активной инфильтрацией Т-лимфоцитов (CD3+) вокруг кровеносных сосудов, макрофагальной реакцией (CD68+) в интерстициальной ткани. Стоит отметить, что в ряде случаев наблюдалось отложение иммуноглобулина G (IgG) в паренхиме яичек, что свидетельствует об аутоиммунной реакции. Лимфоцитарная инфильтрация может негативно влиять на функцию клеток Лейдига, нарушая выработку тестостерона

[25, 26]. Данные М. Yang и соавт. также подтверждают морфологические изменения, свидетельствующие о значительном повреждении семенных канальцев, снижении плотности клеток Лейдига в тестикулярном интерстиции у пациентов с COVID-19 [27].

В двух разных исследованиях проводилось определение SARS-CoV-2 в образцах спермы, и, согласно полученным данным, вирус был обнаружен в образцах эякулята у двух пациентов среди 23 вылеченных, и четырех – среди 15 больных в острой фазе [28]. В наблюдении S. Rajender и соавт. сообщалось, что SARS-CoV-2 не был обнаружен в образцах спермы 34 пациентов с COVID-19 [29]. Согласно исследованию М. Gacci и соавт. после выздоровления у 25% обследованных мужчин была выявлена олиго-крипто-азооспермия. Из 11 мужчин с изменениями спермограммы у 8 определялась азооспермия и у 3 – олигоспермия. В общей сложности у 33 (76,7%) пациентов были выявлены патологические уровни интерлейкина-8 (ИЛ-8) в сперме. Олиго-крипто-азооспермия была достоверно связана с тяжестью COVID-19 ($p < 0,001$) [30].

В. Hajizadeh Maleki и В. Tartibian выполнили мониторинг активности АПФ-2, маркеров воспаления, окислительного стресса эякулята и параметров спермограммы у 84 выздоровевших от COVID-19 пациентов. Тесты выполнялись после выписки мужчин из стационара, через 10, 20, 30, 40, 50 и 60 дней. Начальные измерения выявили высокие уровни ферментативной активности АПФ-2, ИЛ-1 β (интерлейкин 1 бета), ИЛ-6 (интерлейкин-6), ИЛ-8 (интерлейкин-8), ИЛ-10 (интерлейкин-10), TGF- β (трансформирующий фактор роста бета), TNF- α (трансформирующий фактор роста альфа) в семенной плазме. Уровни интерферона- α (IFN- α), интерферона- γ (IFN- γ), реактивных форм кислорода, каспазы-8, каспазы-9 и каспазы-3 также были повышены. Отмечались значимые отклонения количественных и качественных показателей спермограммы, высокие показатели фрагментации ДНК сперматозоидов у переболевших пациентов при сравнении с контрольной группой. К 60-му дню после выписки из стационара отмечалось снижение уровней провоспалительных цитокинов, окислительного стресса и фрагментации ДНК. Несмотря на зафиксированную положительную динамику в группе переболевших пациентов, исследуемые показатели существенно уступали данным контрольной группы даже к 60-му дню наблюдения [31].

COVID-19 и эректильная функция

Ткань полового члена богата кровеносными сосудами, выстланными эндотелием, что создает предпосылки для развития системной эндотелиальной дисфункции, возникающей в результате воздействия COVID-19. В то время как патофизиология эректильной дисфункции часто определяется многими

факторами, данные о морфологическом исследовании ткани кавернозных тел инфицированных мужчин свидетельствует о том, что эндотелиальная дисфункция играет важную роль в ЭД и коррелирует с тяжестью течения болезни [32].

Присутствие вируса в ткани полового члена в течении 7 месяцев после заражения иллюстрирует, как SARS-CoV-2 может непосредственно повреждать эндотелий кавернозных тел, приводя к сексуальной дисфункции. У пациентов с COVID-19 в биоптатах была обнаружена РНК SARS-CoV-2, а иммунохимический анализ показал снижение экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота в кавернозных телах [33]. Указанные данные позволяют предположить, что дисфункция эндотелия, возникающая у пациентов, может повлиять на сосудистое русло полового члена, что в свою очередь приводит к нарушению эрекции.

Помимо повреждения эндотелия пенильных сосудов, причинами ЭД после перенесенной новой коронавирусной инфекцией могут стать: гипогонадизм, психологический стресс и нарушение гемодинамики, васкулиты и тромбозы [34].

Как отмечалось выше, воспалительные цитокины (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α и интерлейкин-1 β) могут вызывать повреждение клеток Лейдига, что приводит к снижению синтеза тестостерона и возможному развитию гипогонадизма. Итогом является сексуальная дисфункция, сопровождающаяся снижением либидо и ухудшением эрекции [29].

Вторичная васкулопатия при коронавирусной инфекции, сопровождающаяся васкулитами и тромбозами, в свою очередь провоцирует повреждение микро-сосудистого русла полового члена, вызывая сосудистую ЭД [33].

В работе E. Kresch и соавт., включившей 4 мужчин, было проведено гистопатологическое, иммуногистохимическое и ультраструктурное исследование ткани полового члена. Авторы изучили ткань полового члена у четырех пациентов, двое из которых имели в анамнезе инфекцию COVID-19, подтвержденную с помощью ПЦР. Исследование биоптатов выявило РНК COVID-19 в ткани полового члена у переболевших SARS COVID-19 мужчин, иммуногистохимия показала снижение экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота в кавернозном теле у мужчин COVID-19 (+) по сравнению с мужчинами COVID-19 (-), что согласуется с дисфункцией эндотелия. Стоит отметить, что двое мужчин с COVID-19 в анамнезе в дальнейшем перенесли операцию эндопротезирования по причине тяжелой эректильной дисфункции, развившейся после заболевания. Данный факт свидетельствует о возможности внезапного появления ЭД у ранее здоровых субъектов [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи краткосрочностью выполненных исследований, неоднородностью наблюдаемых групп пациентов и ограниченной выборкой нельзя сделать окончательные прогнозы тяжести репродуктивных и сексуальных нарушений после перенесенной новой коронавирусной инфекции, их связи с особенностями течения заболевания и степенью обратимости патологических процессов. Накопленные за период пандемии данные свидетельствуют о потенциальном влиянии SARS-CoV-2 на мужскую фертильность и эректильную функцию, что требует проведения дальнейших широкомасштабных однородных наблюдений. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Louis JF, Thoma ME, Sorensen DN, McLain AC, King RB, Sundaram R, et al. The prevalence of couple infertility in the United States from a male perspective: evidence from a nationally representative sample. *Andrology* 2013;1(5):741-748. <https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2013.00110.x>.
- Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, Corona G, Jones TH, Kadioglu A, et al. Guidelines on sexual and reproductive health. *European Association of Urology* 2021. URL: [https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(21\)01813-3/fulltext](https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(21)01813-3/fulltext).
- Лебедев Г.С., Голубев Н.А., Шадеркин И.А., Шадеркина В.А., Аполихин О.И., Сивков А.В., Комарова В.А. Мужское бесплодие в Российской Федерации: статистические данные за 2000-2018 годы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2019(4):4-12. [Lebedev G.S., Golubev N.A., Shaderkin I.A., Shaderkina V.A., Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Komarova V.A. Male infertility in the Russian Federation: statistical data for 2000-2018. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* = *Experimental and clinical urology* 2019(4):4-12. (in Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-4-4-12>.
- Андрология для урологов. Клинические рекомендации. 2-е издание, исправленное и дополненное. [Под ред. П.А. Щеплева. Научный редактор Н.П. Наумов]. М.: Медконгресс, 2021;17-420 с. [Andrology for urologists. Clinical guidelines. 2nd edition, revised and enlarged. [Ed. P.A. Shcheplev. Scientific editor N.P. Naumov]. M.: Medkongress, 2021;17-420 p. (in Russian)].
- Agarwal A, Mulgund A, Namada A, Chyatte MR. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol* 2015(13):37. <https://doi.org/10.1186/s12958-015-0032-1>.
- Пушкарь Д.Ю., Камалов А.А., Аль-Шукри С.Х., Ерквич А.А., Коган М.И., Павлов В.Н., др. Анализ результатов эпидемиологического исследования распространенности эректильной дисфункции в Российской Федерации. *Урология* 2012(6):5-9. [Pushkar D.Yu., Kamalov A.A.,

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Al-Shukri S.Kh., Erkovich A.A., Kogan M.I., Pavlov V.N., et al. Analysis of the results of an epidemiological study of the prevalence of erectile dysfunction in the Russian Federation. *Urologiya = Urologiia* 2012(6):5-9. (in Russian)].
7. Patel PD, 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(115):813-823. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.12.033>.
8. Khalili MA, Leisegang K, Agarwal A, Finelli R, Selvam MKP, Henkel R, et al. Male fertility and the COVID-19 pandemic: systematic review of the literature. *World J Mens Health* 2020;38(4):506-520. <https://doi.org/10.5534/wjmh.200134>.
9. He W, Liu X. Impact of SARS-CoV-2 on male reproductive health: a review of the literature on male reproductive involvement in COVID-19. *Front Med (Lausanne)* 2020(7). <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.594364>. eCollection 2020.
10. Omolaoye TS, Adeniji AA, Cardona Maya WD, du Plessis SS. SARS-COV-2 (Covid-19) and male fertility: Where are we? *Reprod Toxicol* 2021(99):65-70. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2020.11.012>.
11. Даренская М.А., Колесникова Л.И., Колесников С.И. COVID-19: окислительный стресс и актуальность антиоксидантной терапии. *Вестник Российской академии медицинских наук* 2020;75(4):318-325. [Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I. COVID-19: oxidative stress and the relevance of antioxidant therapy *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences* 2020;75(4):318-325. (in Russian)]. <https://doi.org/10.15690/vramn1360>.
12. Folgero T, Bertheussen K, Lindal S, Torbergsen T, Oian P. Mitochondrial disease and reduced sperm motility. *Hum Reprod* 1993;8(11):1863-1868. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a137950>.
13. Seymen CM. The other side of COVID-19 pandemic: effects on male fertility. *J Med Virol* 2021;93(3):1396-1402. <https://doi.org/10.1002/jmv.26667>.
14. Younis JS, Abassi Z, Skorecki K. Is there an impact of the COVID-19 pandemic on male fertility? The ACE2 connection. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020;318(6):878-880. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00183.2020>.
15. Bendayan M, Robin G, Hamdi S, Mieusset R, Boitrelle F. COVID-19 in men: with or without virus in semen, spermatogenesis may be impaired. *Andrologia* 2021;53(1):e13878. <https://doi.org/10.1111/and.13878>.
16. Segars J, Katler Q, McQueen DB, Kotlyar A, Glenn T, Knight Z, et al. Prior and novel coronaviruses, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), and human reproduction: what is known? *Fertil Steril* 2020;113(6):1140-1149. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.04.025>.
17. Huang HH, Wang PH, Yang YP, Chou SJ, Chu PW, Wu GJ, et al. A review of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in the reproductive system. *J Chin Med Assoc* 2020;83(10):895-897. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000388>.
18. Hesari FS, Hosseinzadeh SS, Sardroud MA. Review of COVID-19 and male genital tract. *Andrologia* 2021 Feb;53(1):e13914. <https://doi.org/10.1111/and.13914>.
19. Рогозин Д.С. Мужская фертильность: обзор литературы апреля – июня 2021 года. *Вестник урологии* 2021;9(3):118-126. [Rogozin D.S. Male Fertility: Literature Review April–June 2021. *Vestnik urologii = Urology Herald* 2021;9(3):118-126. (in Russian)]. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2021-9-3-118-126>.
20. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 13 (14.10.2021). [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 13 (10/14/2021). (in Russian)].
21. Инструкция к препарату Фавипиравир CAS 259793-96-9. [Электронная версия]. URL: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_7093.htm. [Instructions for the drug Favipiravir CAS 259793-96-9. [Electronic version]. URL: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_7093.htm. (in Russian)].
22. Roychoudhury S, Das A, Jha NK, Kesari KK, Roychoudhury S, Jha SK, et al. Viral pathogenesis of SARS-CoV-2 infection and male reproductive health. *Open Biol* 2021;11(1):200347. <https://doi.org/10.1098/rsob.200347>.
23. Haghpanah A, Masjedi F, Alborzi S, Hosseinpour A, Dehghani A, Malekmakan L, et al. Potential mechanisms of SARS-CoV-2 action on male gonadal function and fertility: Current status and future prospects. *Andrologia* 2021;53(1):e13883. <https://doi.org/10.1111/and.13883>. Epub 2020 Oct 27.
24. Fraietta R, Pasqualotto FF, Roque M, Taitson PF. SARS-COV-2 and male reproductive health. *JBRA Assist Reprod* 2020p;24(3):347-350. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20200047>.
25. Li H, Xiao X, Xiong C, Zafar MI, Wu C, Long Y, et al. Impaired spermatogenesis in COVID-19 patients. *EclinicalMedicine* 2020;28:100604. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100604>.
26. Kharbach Y, Asian AK. Male genital damage in COVID-19 patients: Are available data relevant? *J Urol* 2021;8(3):324-326. <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2020.06.005>.
27. Yang M, Chen S. Pathological findings in the testes of COVID-19 Patients: Clinical Implications. *Eur Urol Focus* 2020;6(5):1124-1129. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.05.009>.
28. 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;3(5):e208292. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8292>.
29. Vishvkarma R, Rajender S. Could SARS-CoV-2 affect male fertility? *Andrologia* 2020;52(9):e13712. <https://doi.org/10.1111/and.13712>. Epub 2020 Jun 23.
30. 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;36(6):1520-9. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab026>.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

31. Hajzadeh Maleki B, Tartibian B. COVID-19 and male reproductive function: a prospective, longitudinal cohort study. *Reproduction* 2021;161(3):319-31. <https://doi.org/10.1530/REP-20-0382>.
32. Sullivan ME, Thompson CS, Dashwood MR. Nitric oxide and penile erection: Is erectile dysfunction another manifestation of vascular disease? *Cardiovasc Res* 1999(43):658-665. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(99\)00135-2](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(99)00135-2).
33. Kresch E, Achua J, Saltzman R, Khodamoradi K, Arora H, Ibrahim E, et al. COVID-19 Endothelial dysfunction can cause erectile dysfunction: histopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of the human penis. *World J Mens Health* 2021;39(3):466-469. <https://doi.org/10.5534/wjmh.210055>.
34. Nassau DE, Jordan C. Best and Ranjith Ramasamy. Impact of the SARS-CoV-2 virus on male reproductive health. *BJU Int Aug* 2021. <https://doi.org/10.1111/bju.15573>.

Сведения об авторах:

Кызласов П.С. – д.м.н., профессор кафедры урологии и андрологии МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; Москва, Россия; РИНЦ AuthorID 615093

Коршунов М.Н. – к.м.н., доцент кафедры урологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; Москва, Россия; РИНЦ AuthorID 755479

Коршунова Е.С. – к.м.н., доцент кафедры урологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; Москва, Россия; РИНЦ AuthorID 876788

Плясова П.Д. – клинический ординатор кафедры урологии и андрологии МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; Москва, Россия; РИНЦ AuthorID 1132464

Мустафаев А.Т. оглы – аспирант кафедры урологии и андрологии МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; Москва, Россия; РИНЦ AuthorID 1087946

Помешкин Е.В. – к.м.н., заведующий отделением урологии ГАУЗ «Кузбасская городская клиническая больница скорой помощи им. М.А. Подгорбунского»; Кемерово, Россия; РИНЦ AuthorID 910313

Волокитин Е.В. – аспирант кафедры урологии и андрологии МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; Москва, Россия; РИНЦ AuthorID: 1143772

Вклад авторов:

Кызласов П.С. – разработка дизайна исследования, научное редактирование, 20%
 Коршунов М.Н. – разработка дизайна исследования, написание статьи, 20%
 Коршунова Е.С. – разработка дизайна исследования, написание статьи, 20%
 Плясова П.Д. – статистическая обработка материала, написание рукописи, 10%
 Мустафаев А.Т. – статистическая обработка материала, написание рукописи, 10%
 Помешкин Е.В. – статистическая обработка материала, написание рукописи, 10%
 Волокитин Е.В. – статистическая обработка материала, написание рукописи, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Статья поступила: 02.12.21

Результаты рецензирования: 22.01.22

Исправления получены: 22.02.22, 17.03.22

Принята к публикации: 19.04.22

Information about authors:

Kyzlasov P.S. – Dr. Sc., prof. of department of Urology and Andrology, Medical and Biological University of Innovation and Continuing Education, State Scientific Center of the Burnazyan Federal Medical Biophysical Center Federal Medical and Biological Agency of Russia; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1050-6198>

Korshunov M.N. – Ph.D., associate professor, Central Medical Academy Administration of the President of Russian Federation; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9355-2872>

Korshunova E.S. – Ph.D., Central Medical Academy Administration of the President of Russian Federation; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1492-934X>; <https://orcid.org/0000-0001-9355-2872>

Plyasova P.D. – clinical resident of department of Urology and Andrology, Medical and Biological University of Innovation and Continuing Education, State Scientific Center of the Burnazyan Federal Medical Biophysical Center Federal Medical and Biological Agency of Russia; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7460-2766>

Mustafayev A.T. – Postgrad. Student of department of Urology and Andrology, Medical and Biological University of Innovation and Continuing Education, State Scientific Center of the Burnazyan Federal Medical Biophysical Center Federal Medical and Biological Agency of Russia; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2422-7942>

Pomeshkin E.V. – PhD, head of the Department of Urology, «Kuzbass City Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunsky»; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5612-1878>

Volokitin E.V. – Postgrad. Student of department of Urology and Andrology, Medical and Biological University of Innovation and Continuing Education, State Scientific Center of the Burnazyan Federal Medical Biophysical Center Federal Medical and Biological Agency of Russia; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1769-7759>

Authors' contributions:

Kyzlasov P.S. – research design development, scientific editing, 20%
 Korshunov M.N. – research design development, scientific writing, 20%
 Korshunova E.S. – research design development, scientific writing, 20%
 Plyasova P.D. – statistical processing of the material, writing the manuscript, 10%
 Mustafayev A.T. – statistical processing of the material, writing the manuscript, 10%
 Pomeshkin E.V. – statistical processing of the material, writing the manuscript, 10%
 Volokitin E.V. – statistical processing of the material, writing the manuscript, 10%

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The article was published without financial support.

Received: 02.12.21

Peer review: 22.01.22

Corrections received: 22.02.22, 17.03.22

Accepted for publication: 19.04.22