

## ОБЗОРЫ

©Коллектив авторов, 2020

Г.О. ДОЛГУШИН<sup>1</sup>, А.Ю. РОМАНОВ<sup>2</sup>**ВЛИЯНИЕ SARS-COV-2 НА РЕПРОДУКЦИЮ ЧЕЛОВЕКА**<sup>1</sup>ФГБОУ «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

*Имеющиеся сведения о клинических особенностях COVID-19, влиянии инфекции на различные органы и системы, профилактике и лечении весьма ограничены и противоречивы. Особенно мало данных о влиянии SARS-CoV-2 на репродуктивную систему человека. Проведен систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, о влиянии вирусов SARS-CoV-2 и COVID-19 на репродуктивную систему и фертильность женщин и мужчин. В обзор литературы включены данные публикаций, представленных в <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> по данной теме. Приведены данные об этиологии и патогенезе COVID-19, о путях проникновения в организм человека, о возможных механизмах поражения гонад у мужчин и женщин и имеющиеся доказательства влияния SARS-CoV-2 на репродукцию у человека. В настоящее время отсутствуют данные, доказывающие наличие инфицирования тканей яичника или эндометрия у женщин, которые бы повлияли на оогенез, имплантацию эмбриона, ранний эмбриогенез, наступление беременности в естественных циклах или в программах ВРТ. Можно предположить вероятность следующих нарушений женской репродуктивной системы: поражение SARS-CoV-2 тканей яичников, что может способствовать нарушению овуляторной функции; поражение ооцитов, что может способствовать получению анеуплоидных ооцитов; поражение клеток эндометрия, что может приводить к нарушению имплантации эмбрионов. Данные по влиянию SARS-CoV-2 на сперматогенез и поражение тканей яичек немногочисленны и противоречивы.*

**Заключение.** Необходимо проведение дальнейших исследований по изучению влияния SARS-CoV-2 на репродуктивную функцию человека.

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, коронавирус, новая коронавирусная инфекция, аутоиммунитет, репродуктивная система, яичники, яички, гонадотоксичность, внутриутробное инфицирование.

**Вклад авторов.** Долгушин Г.О.: поиск литературных данных, написание текста статьи; Романов А.Ю.: формирование плана статьи, поиск литературных данных, рецензирование и окончательное формирование статьи.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Статья является обзорной, финансирование не требуется.

*Для цитирования:* Долгушин Г.О., Романов А.Ю.  
Влияние SARS-CoV-2 на репродукцию человека.  
Акушерство и гинекология. 2020; 11: 6-12  
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.11.6-12>

©A group of authors, 2020

G.O. DOLGUSHIN<sup>1</sup>, A.YU. ROMANOV<sup>2</sup>**EFFECTS OF SARS-COV-2 ON HUMAN REPRODUCTION**<sup>1</sup>M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia<sup>2</sup>Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

*The available information on the clinical features of COVID-19, the effects of the infection on various organs and systems, and the prevention and treatment is very limited and contradictory. There is especially little evidence for the effects of SARS-CoV-2 on the human reproductive system. The authors carried out a systematic analysis of the data available in modern literature about the effects of the SARS-CoV-2 and COVID-19 on the female and male reproductive system and fertility. The literature review includes data from the publications available at <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> on this topic. The paper provides data on the etiology and pathogenesis of COVID-19, the ways of penetration into the human body, the possible mechanisms of damage to the gonads in males and females, and the available evidence of the effect of SARS-CoV-2 on human reproduction. Currently, there are no data proving the presence of infection of ovarian or endometrial tissues in women, which would affect oogenesis, embryo implantation, early embryogenesis, and the occurrence of pregnancy in natural cycles or in ART programs. It can be assumed that there may be the following disorders of the female reproductive system: ovarian tissue damage caused by SARS-CoV-2, which*

may contribute to ovulatory dysfunction; oocyte damage, which can facilitate the production of aneuploid oocytes; and endometrial cell damages, which can lead to impaired embryo implantation. The data on the effect of SARS-CoV-2 on spermatogenesis and testicular tissue damage are scanty and contradictory.

**Conclusion.** Further investigations are needed to study the effects of SARS-CoV-2 on human reproductive function.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus, novel coronavirus infection, autoimmunity, reproductive system, ovaries, testes, gonadotoxicity, intrauterine infection.

**Authors' contributions.** Dolgushin G.O.: literature search, writing the text of the article; Romanov A.Yu.: article plan formation, literature search, reviewing and final formation of the article.

**Conflict of interest.** The authors declare that there are no conflicts of interest.

**Financing.** The article is an overview, no funding is required.

For citation: Dolgushin G.O., Romanov A.Yu. Effects of SARS-CoV-2 on human reproduction. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2020; 11: 6-12 (in Russian). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.11.6-12>

В октябре–ноябре 2019 г. в КНР произошла вспышка заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией, которой было присвоено название SARS-CoV-2, а заболеванию, вызываемому этим вирусом и признанному Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) пандемией, – COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019). В настоящее время SARS-CoV-2 инфицировано уже более 23 млн человек, и число заболевших COVID-19 продолжает стремительно увеличиваться (ВОЗ, 2020). Имеющиеся сведения о клинических особенностях данного заболевания, влиянии инфекции на различные органы и системы, профилактике и лечении весьма ограничены и противоречивы. Особенно мало данных о влиянии SARS-CoV-2 на репродуктивную систему человека.

### ЭТИОЛОГИЯ COVID-19

SARS-CoV-2 представляет собой оболочечный несегментированный одноцепочечный РНК-вирус, принадлежащий к роду *Betacoronavirus* [1]. Геном SARS-CoV-2 имеет сходство с геномом двух коронавирусов летучей мыши bat-SL-CoVZC45 и bat-SL-CoVZXC21 (89–96,3%) и с геномом SARS-CoV человека (~80%) [2, 3]. В составе вириона SARS-CoV-2 присутствуют четыре основных структурных белка – поверхностный S (Spike) гликопротеин шиповидных отростков, оболочечный белок E (Envelope), мембранный белок M и нуклеокапсидный белок N [4]. Известно, что через S-протеин происходит связывание коронавирусов с рецепторами клеток организма человека [5, 6].

### Патогенез COVID-19

Клеточным рецептором для S-гликопротеина SARS-CoV-2 является ангиотензинпревращающий фермент человека (ACE2), который экспрессируется преимущественно клетками эндотелия, миокарда и слизистой оболочки кишечника, а также пневмоцитами типа II [7]. Было также выявлено, что данный рецептор представлен в эндокринных железах – в мужских гонадах, щитовидной железе и жировой ткани в достаточно высокой концентрации, в меньшей степени – в надпочечниках; кроме

того, экспрессия его выше у лиц мужского пола и более старшего возраста, что может объяснять различную заболеваемость в этих группах людей [8]. Исследований, в которых оценивалось наличие ACE2 в тканях яичек (в спермогониях, клетках Лейдига и Сертоли), достаточно много [9, 10], тогда как данные по выявлению данного рецептора в тканях репродуктивных органов у женщин (яичниках, матке, плаценте) недостаточны и противоречивы. Ряд исследований предполагает наличие экспрессии ACE2 в репродуктивных тканях женщин [11], тогда как другие исследования не показывают или показывают сомнительные данные в отношении наличия данной экспрессии [12, 13].

Исследования, посвященные поиску рецептор-мишеней для SARS-CoV-2 на клетках, продемонстрировали, что инфицирование может быть опосредовано также через CD147 (басигин) – мембранный белок, внеклеточную матриксную металлопротеиназу, которая задействована в механизмах опухолевой инвазии, инфицирования вирусами и малярийным плазмодием [14], экспрессируется большим числом клеток организма, включая иммунные клетки, особенно высокая экспрессия отмечается в легких, пневмоцитах II типа и макрофагах [15]. Было выявлено, что CD147 также экспрессируется в клетках гранулы фолликулов всех стадий развития, поверхностном эпителии яичников, клетках теки и гранулы желтых тел, что предполагает его роль в фолликулогенезе [16]. Также было выявлено наличие данного белка в тканях яичек, матке и плаценте [17]. Предполагается, что нарушение экспрессии данного рецептора играет роль в развитии таких пролиферативных заболеваний женской половой системы, как лейомиома матки и эндометриоз [17].

### Влияние SARS-CoV-2 и COVID-19 на репродуктивную функцию у женщин

На сегодняшний день нет точных данных о поражении репродуктивной системы у женщин, инфицированных SARS-CoV-2. При поиске публикаций на данную тему в базе PUBMED по ключевым словам «(COVID OR SARS-CoV-2) AND (Female

fertility OR ovary OR oocyte OR ovarian reserve)» было найдено 39 результатов (на 25.08.2020 г.). Из них 11 статей не соответствовали тематике исследования, 2 статьи были посвящены исходам беременности при COVID-19, 6 статей были обзорными, 14 статей были посвящены проблемам работы центров вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в условиях пандемии и только 6 статей были посвящены непосредственно возможному влиянию SARS-CoV-2 на репродукцию у женщин [11, 13, 18–21]. При поиске в базе [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (на 25.08.2020 г.) было обнаружено 4 исследования по данной теме, но только одно выполняемое в настоящий момент исследование было направлено на определение SARS-CoV-2 в фолликулярной жидкости, ооцитокмулюсных комплексах и эндометрии пациенток с COVID-19, проходящих лечение методами ВРТ (NCT04425317). Два исследования были направлены на оценку деятельности центров ВРТ и удовлетворенности пациентов лечением в условиях пандемии COVID-19 (NCT04396210; NCT04456010), и одно скрининговое исследование было направлено на определение бессимптомного носительства и иммунного статуса пациентов, обращающихся за помощью в клиники ВРТ (NCT04466644).

Как было указано выше, имеются данные о том, что белок ACE2 – основной рецептор для проникновения SARS-CoV-2. ACE2 – это ключевой фермент, регулирующий обмен ангиотензина-II и ангиотензина (1–7), обладающих важным влиянием на функционирование женской репродуктивной системы. Ангиотензин-II стимулирует синтез стероидных гормонов, способствует росту и атрезии фолликулов, созреванию ооцитов, овуляции, поддерживает функцию желтого тела, способствует регенерации эндометрия и началу менструации через вазоконстрикцию спиральных артерий. Во время ранней беременности ангиотензин-II способствует инвазии трофобласта. Ангиотензин (1–7) стимулирует синтез эстрадиола и прогестерона, способствует овуляции и мейозу ооцитов [11], т.е. повреждение ACE2 может привести к нарушению фолликулогенеза, овуляции, повреждению желтого тела, способствовать развитию аномальных маточных кровотечений.

Согласно данным базы GeneCards ([https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ACE2#protein\\_expression](https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ACE2#protein_expression)), ACE2 активно экспрессируется в яичниках у женщин. А согласно базе данных Bgee ([https://bgee.org/?page=gene&gene\\_id=ENSG00000130234](https://bgee.org/?page=gene&gene_id=ENSG00000130234)), отмечена его высокая экспрессия в ооцитах. Т.е. теоретически SARS-CoV-2 может проникать в ткани яичников и ооциты через данный рецептор и вызывать их поражение. Также имеются данные о том, что экспрессия мРНК ACE2 выявлена в эпителии и строме эндометрия и выше в фазу секреции по сравнению с фазой пролиферации [22]. Доказательства экспрессии ACE2 в эндометрии и влагалище также содержатся в базе GeneCards. Опубликованное исследование Cui et al., в котором была выявлена высокая заболеваемость половых партнеров заболевших COVID-19 женщин, предполагает наличие полового пути передачи SARS-CoV-2 [23].

Также ACE2 широко экспрессируется в тканях плаценты: в раннем трофобласте, децидуальных клетках, в синцитиотрофобласте, цитотрофобласте, эндотелии и гладкомышечных клетках первичных и вторичных ворсин, в клетках пуловины [24]. Согласно базе данных GeneCards, экспрессия ACE2 в плаценте выше, чем в легких, что предполагает вероятность внутриутробного проникновения SARS-CoV-2, о чем имеются свидетельства [25, 26]. Также ACE2 присутствует в тканях молочных желез у женщин, что предполагает возможность инфицирования грудного молока [27].

Для того чтобы произошло слияние S-гликопротеина вируса и ACE2 на мембране клетки хозяина, необходимо превращение S-гликопротеина с помощью трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2) [28]. Значение данной протеазы в проникновении вируса в клетку доказано, так как было продемонстрировано, что ингибирование TMPRSS2 предотвращает проникновение SARS-CoV-2 в клетки легких [29]. TMPRSS2 более выраженно распространен в различных органах и тканях по сравнению с ACE2. Кроме того, выявлена коэкспрессия ACE2 и TMPRSS2 в пневмоцитах, эпителии носовых ходов, клетках кишечника, сердца, почек [30]. Предположительно, именно коэкспрессия ACE2 и TMPRSS2 способствует проникновению вируса в клетку. Также экспрессия TMPRSS2 была выявлена в тканях яичек, клетках эндометрия и плаценты [31].

Еще одним рецептором для проникновения SARS-CoV-2 в клетки человека является, как было указано выше, белок басигин (CD147), который экспрессируется в клетках гранулезы фолликулов всех стадий развития, поверхностном эпителии яичников, клетках теки и гранулезы желтых тел, что предполагает его роль в фолликулогенезе [16], а также в тканях матки и плаценты [17]. Согласно данным базы GeneCards, его экспрессия в тканях женской репродуктивной системы весьма высока, что подразумевает возможность данного пути инфицирования вирусом SARS-CoV-2 (<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=BSG&keywords=CD147>).

В экспериментальном исследовании Stanley et al. (2020) изучалась экспрессия ACE2, TMPRSS2 и CD147 в клетках кумулюса. Было выявлено, что из 18 образцов экспрессия ACE2 и CD147 наблюдалась во всех образцах, TMPRSS2 – всего лишь в 3 из 18 образцов в очень низкой концентрации [12]. Авторы предполагают, что низкая экспрессия TMPRSS2 и, как следствие, отсутствие коэкспрессии ACE2 и TMPRSS2 свидетельствует об отсутствии опасности инфицирования соматических клеток яичника. В этом же исследовании была изучена экспрессия вышеуказанных белков в ооцитах приматов. Была выявлена коэкспрессия ACE2 и TMPRSS2, которая усиливалась по мере созревания фолликулов. Авторы предположили, что, несмотря на это, отсутствует возможность длительного влияния вируса на женскую репродуктивную систему, так как в случае инфицирования ооцита на стадии примордиального фолликула он атрезирован или созревает до доминантного и овулирует. Кроме того, низкая



экспрессия TMPRSS2 в клетках кумулюса и, как следствие, низкая вероятность их инфицирования оказывают защитную роль для ооцитов.

Тем не менее, учитывая возможность инфицирования тканей яичника, существует вероятность усиления данного эффекта при трансвагинальной пункции фолликулов яичников, применяемой в программах ВРТ. Кроме того, заражение при трансвагинальной пункции возможно через инфицированные ткани и выделения влагалища. Так, вирус был обнаружен во влагалищных выделениях женщины на 7-й и 20-й дни после инфицирования [32].

Таким образом, в литературе в настоящее время отсутствуют данные, доказывающие наличие инфицирования тканей яичника или эндометрия у женщин, которые бы повлияли на оогенез, имплантацию эмбриона, ранний эмбриогенез, наступление беременности в естественных циклах или в программах ВРТ. Для получения доказательств необходимы наблюдательные исследования, требующие длительного наблюдения за пациентами. Однако на основании проведенных экспериментальных исследований можно предположить вероятность нарушений женской репродуктивной системы через следующие механизмы воздействия: поражение SARS-CoV-2 тканей яичников, что может способствовать нарушению овуляторной функции или получению инфицированных ооцитов со сниженным потенциалом фертилизации; поражение SARS-CoV-2 ооцитов, что может способствовать получению инфицированных анеуплоидных ооцитов или ооцитов с метаболическими нарушениями, также не способными к фертилизации; поражение SARS-CoV-2 клеток эндометрия, что может приводить к нарушению имплантации эмбрионов.

### Влияние SARS-CoV-2 и COVID-19 на репродуктивную функцию у мужчин

В отличие от существенного недостатка публикаций по влиянию нового коронавируса на женскую репродукцию, в литературе имеются исследования, в которых изучалось наличие вируса в сперме мужчин, заболевших COVID-19, и исследования, направленные на оценку влияния вируса SARS-CoV-2 на мужскую фертильность [33]. Поиск в базе PUBMED был проведен по ключевым словам «(COVID OR SARS-CoV-2) AND (Semen OR men fertility OR orchitis)» и дал 52 результата (на 25.08.2020 г.). Из них 8 статей не соответствовали тематике исследования, 12 статей были представлены только на языке оригинала без англоязычного перевода. Оставшиеся 32 статьи (из них обзоров литературы – 11) легли в основу данного раздела. При поиске в базе clinicaltrials.gov (на 25.08.2020 г.) было обнаружено 8 исследований, направленных на определение РНК вируса SARS-CoV-2 в сперме мужчин и на оценку влияния COVID-19 на мужскую фертильность.

Как было указано выше, белки ACE2, TMPRSS2 и CD147 широко представлены в различных тканях яичек, включая клетки Лейдига, клетки Сертоли

и клетки семенных канальцев, что может быть входными воротами для SARS-CoV-2 и вызывать поражение сперматозоидов и других клеток [34]. Таким образом, существует высокая вероятность негативного влияния коронавируса на мужскую репродуктивную систему и мужскую фертильность [35].

С другой стороны, при COVID-19, особенно при тяжелом течении, значительное негативное влияние на мужскую фертильность может оказывать неконтролируемая воспалительная реакция, которая сопровождается системным оксидативным стрессом. В свою очередь, избыточное воспаление и оксидативный стресс обладают доказанным повреждающим действием на клетки и ткани мужской половой системы [36].

Также, согласно одной из гипотез, связывание SARS-CoV-2 с рецептором ACE2 приводит к изменениям регуляции процесса аутофагии (в сторону ее супрессии), в том числе в клетках Лейдига, клетках Сертоли и клетках семенных канальцев, что негативно влияет на сперматогенез [37–39].

В исследовании Li D. et al. были включены 38 мужчин, из которых 23 участника (60,5%) достигли клинического выздоровления, а 15 участников (39,5%) находились в острой стадии инфекции. Результаты тестирования спермы показали, что 6 пациентов (15,8%) имели положительные результаты спермы на SARS-CoV-2, в том числе 4 из 15 пациентов (26,7%), которые находились в острой стадии инфекции, и 2 из 23 реконвалесцентов (8,7%) [40]. В другом аналогичном исследовании вирус не был обнаружен в 34 образцах спермы пациентов с COVID-19 в среднем через 31 день от начала болезни [41]. Недостатком большинства исследований является отсутствие указаний на то, в каком конкретно биологическом материале изучалось наличие вируса: в сперматозоидах или в семенной плазме.

При оценке риска передачи SARS-CoV-2 половым путем важно отметить вероятную роль степени тяжести заболевания. В приведенных выше исследованиях пациенты имели тяжелую форму COVID-19. В то же время наибольшую опасность для передачи SARS-CoV-2 половым путем представляют пациенты с легкой и среднетяжелой формами. Однако, согласно данным серии исследований, направленных на обследование пациентов данной группы, при легкой и среднетяжелой формах COVID-19 ДНК вируса в сперме выявить не удается [41–45].

В исследовании Pan F. et al. (2019) вирус не был обнаружен в 34 образцах спермы пациентов с COVID-19, обследованных в среднем через 31 (от 8 до 40) день от начала болезни [41]. Примечательно, что 6 пациентов (19%) отмечали жалобы на дискомфорт в области мошонки, что было расценено авторами как проявление вирусного орхита, хотя проведение комплексного обследования мочеполовой системы всей когорты пациентов представлялось невозможным в связи с условиями пандемии [41].

В работе Pavone C. et al. (2020) были проанализированы образцы спермы 9 пациентов, выздоравливающих после перенесенного COVID-19 [42].

У одного из них сохранялись мышечные боли, у одного – жалобы на диарею, остальные не имели клинической симптоматики, однако у всех из них сохранялись положительные результаты полимеразной цепной реакции (ПЦР) назофарингеального мазка на РНК вируса SARS-CoV-2. С момента первого положительного ПЦР-анализа прошло от 7 до 88 дней. Ни в одном образце спермы РНК SARS-CoV-2 выявлено не было [42].

В исследовании Holtmann N. et al. (2020) были проанализированы образцы спермы 34 пациентов – 14 пациентов с легкой формой COVID-19 (не потребовали госпитализации и стационарного лечения), 4 пациентов со среднетяжелой формой заболевания и 14 здоровых добровольцев без известной андрологической патологии [45]. У пациентов группы COVID-19 время от исчезновения симптомов заболевания до забора образца спермы варьировало от 8 до 54 дней. РНК вируса SARS-CoV-2 не было выявлено ни в одном из образцов. Кроме того, в данном исследовании была проведена оценка параметров спермограммы всех пациентов, включенных в исследование. У пациентов, перенесших COVID-19 среднетяжелой степени, показатели спермограммы были значительно снижены по сравнению как с пациентами контрольной группы, так и с пациентами, перенесшими COVID-19 в легкой форме. Значимых отличий показателей спермограммы пациентов, перенесших COVID-19 в легкой форме, от пациентов контрольной группы выявлено не было [45]. Стоит отдельно отметить, что среди пациентов, перенесших COVID-19, негативное влияние на параметры спермограммы оказывала перенесенная лихорадка. Таким образом, не до конца ясно, является ли негативное воздействие перенесенной инфекции постоянным или временным [45].

Крайне интересным представляется исследование Ci Song et al. (2020), в котором не только были проанализированы 12 образцов спермы пациентов с COVID-19, но и проведена одна посмертная биопсия яичек пациента, погибшего в острой фазе заболевания [43]. Авторы не выявили РНК вируса ни в образцах спермы, ни в ткани яичек, что позволило им сделать вывод о низкой вероятности непосредственного повреждения клеток мужской половой системы под влиянием вируса SARS-CoV-2. Полученные результаты, в свою очередь, не исключают вероятности опосредованного повреждающего действия вируса [43]. Ввиду незначительного количества исследований и полученных противоречивых результатов, необходимы дальнейшие исследования для доказательства наличия вируса в сперме и, следовательно, вероятности передачи SARS-CoV-2 половым путем.

Других исследований по выявлению SARS-CoV-2 в тканях яичка человека нет, однако есть исследования по изучению образцов яичек при инфекции SARS. В одном из них авторы изучили патологические изменения в яичках 6 пациентов, умерших от SARS, и сравнили их с контрольной группой [46]. Был выявлен SARS-ассоциированный орхит с обширным повреждением тканей яичек. Семенные каналы имели утолщенную базальную мембра-

ну и были инфильтрированы лейкоцитами. При этом вирус SARS не был обнаружен в пораженных тканях, на основании чего авторы предположили наличие иммунного воспаления. Аналогичные результаты были получены для кошек в отношении кошачьего коронавируса [47].

Также в литературе описано одно клиническое наблюдение пациента 43 лет, первыми клиническими проявлениями COVID-19 у которого были симптомы острого орхита; однако, учитывая единичный характер наблюдения, нельзя исключить случайное совпадение данных состояний [48]. Таким образом, коронавирусы могут вызывать развитие орхита, что способствует мужскому бесплодию, однако механизмы негативного влияния SARS-CoV-2 на мужскую фертильность изучены недостаточно.

Ma L. et al. (2020) в своем исследовании пошли другим путем и проанализировали гормональный профиль 81 пациента репродуктивного возраста, перенесшего COVID-19, и 100 пациентов контрольной группы [49]. В плазме пациентов группы COVID-19 было выявлено значительное повышение уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) и пролактина, значительное снижение соотношения тестостерона (Т) и фолликулостимулирующего гормона и ЛГ по сравнению с пациентами контрольной группы. Кроме того, значительное снижение соотношения Т и ЛГ у пациентов, перенесших COVID-19, было ассоциировано с высоким сывороточным уровнем С-реактивного белка – маркера воспаления. Выявленные изменения демонстрируют негативное влияние инфекции COVID-19 на мужскую репродуктивную систему и, по всей видимости, могут быть опосредованы негативным влиянием SARS-CoV-2 на клетки Лейдига [49].

## Заключение

Таким образом, на основании сделанного обзора можно заключить, что данные по инфицированию вирусом SARS-CoV-2 гонад, эндометрия и других репродуктивных тканей недостаточны и противоречивы, так же как и данные по влиянию коронавируса на репродуктивные органы и репродуктивную функцию у человека, поэтому необходимо проведение дополнительных исследований по данному вопросу. Выявление и понимание механизма влияния SARS-CoV-2 на репродуктивные органы будет способствовать созданию методов профилактики бесплодия, репродуктивных потерь и осложнений беременности в условиях пандемии COVID-19.

## Литература/References

1. Chan J.F.W., Kok K.H., Zhu Z., Chu H., To K.K.W., Yuan S., Yuen K.Y. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg. Microbes Infect.* 2020; 9(1): 221-36. <https://dx.doi.org/10.1080/22221751.2020.1719902>.
2. Paraskevis D., Kostaki E.G., Magiorkinis G., Panayiotakopoulos G., Sourvinos G., Tsiodras S. Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. *Infect. Genet. Evol.* 2020; 79: 104212. <https://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104212>.

3. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020; 395(10224): 565-74. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).
4. Infantino M., Damiani A., Gobbi F.L., Grossi V., Lari B., Macchia D. et al. Serological assays for SARS-CoV-2 infectious disease: benefits, limitations and perspectives. *Isr. Med. Assoc. J.* 2020; 22(4): 203-10.
5. Kirchdoerfer R.N., Cottrell C.A., Wang N., Pallesen J., Yassine H.M., Turner H.L. et al. Pre-fusion structure of a human coronavirus spike protein. *Nature*. 2016; 531(7592): 118-21. <https://dx.doi.org/10.1038/nature17200>.
6. Ashour H.M., Elkhatib W.F., Rahman M.M., Elshabrawy H.A. Insights into the recent 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) in light of past human coronavirus outbreaks. *Pathogens*. 2020; 9(3): 186. <https://dx.doi.org/10.3390/pathogens9030186>.
7. Zhang H., Peminger J.M., Li Y., Zhong N., Slutsky A.S. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020; 46(4): 586-90. <https://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>.
8. Li M.Y., Li L., Zhang Y., Wang X.S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect. Dis. Poverty*. 2020; 9(1): 45. <https://dx.doi.org/10.1186/s40249-020-00662-x>.
9. Wang Z., Xu X. scRNA-seq profiling of human testes reveals the presence of the ACE2 receptor, a target for SARS-CoV-2 infection in spermatogonia, leydig and sertoli cells. *Cells*. 2020; 9(4): 920. <https://dx.doi.org/10.3390/cells9040920>.
10. 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; 63(7): 1006-15. <https://dx.doi.org/10.1007/s11427-020-1705-0>.
11. Jing Y., Run-Qian L., Hao-Ran W., Hao-Ran C., Ya-Bin L., Yang G., Fei C. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Mol. Hum. Reprod.* 2020; 26(6): 367-73. <https://dx.doi.org/10.1093/molehr/gaaa030>.
12. Stanley K.E., Thomas E., Leaver M., Wells D. Coronavirus disease-19 and fertility: viral host entry protein expression in male and female reproductive tissues. *Fertil. Steril.* 2020; 114(1): 33-43. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.05.001>.
13. Segars J., Katler Q., McQueen D.B., Kotlyar A., Glenn T., Knight Z. et al.; American Society for Reproductive Medicine Coronavirus/COVID-19 Task Force. Prior and novel coronaviruses, coronavirus disease 2019 (COVID-19), and human reproduction: what is known? *Fertil. Steril.* 2020; 113(6): 1140-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.04.025>.
14. Wang K., Chen W., Zhou Y.S., Lian J.Q., Zhang Z., Du P. et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *BioRxiv*. March 14 2020. <https://dx.doi.org/10.1101/2020.03.14.988345>.
15. Guillot S., Delaval P., Brinchault G., Caulet-Maugendre S., Depince A., Lena H. et al. Increased extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRN) expression in pulmonary fibrosis. *Exp. Lung Res.* 2006; 32(3-4): 81-97. <https://dx.doi.org/10.1080/01902140600710512>.
16. Smedts A.M., Lele S.M., Modesitt S.C., Curry T.E. Expression of an extracellular matrix metalloproteinase inducer (basigin) in the human ovary and ovarian endometriosis. *Fertil. Steril.* 2006; 86(3): 535-42. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.01.042>.
17. Li K., Nowak R.A. The role of basigin in reproduction. *Reproduction*. 2019; Sep 1: REP-19-0268.R1. <https://dx.doi.org/10.1530/REP-19-0268>.
18. Zupin L., Pascolo L., Zito G., Ricci G., Crovella S. SARS-CoV-2 and the next generations: which impact on reproductive tissues? *J. Assist. Reprod. Genet.* 2020; 37(10): 2399-403. <https://dx.doi.org/10.1007/s10815-020-01917-0>.
19. Aassve A., Cavalli N., Mencarini L., Plach S., Livi Bacci M. The COVID-19 pandemic and human fertility. *Science*. 2020; 369(6502): 370-1. <https://dx.doi.org/10.1126/science.abc9520>.
20. Blumenfeld Z. Possible impact of COVID-19 on fertility and assisted reproductive technologies. *Fertil. Steril.* 2020; 114(1): 56-7. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.05.023>.
21. Anifandis G., Messini C.I., Daponte A., Messinis I.E. COVID-19 and fertility: a virtual reality. *Reprod. Biomed. Online*. 2020; 41(2): 157-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.05.001>.
22. Vaz-Silva J., Carneiro M.M., Ferreira M.C., Pinheiro S.V.B., Silva D.A., Silva A.L. et al. The vasoactive peptide angiotensin-(1-7), its receptor mas and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human endometrium. *Reprod. Sci.* 2009; 16(3): 247-56. <https://dx.doi.org/10.1177/1933719108327593>.
23. Cui P., Chen Z., Wang T., Dai J., Zhang J., Ding T. et al. Clinical features and sexual transmission potential of SARS-CoV-2 infected female patients: a descriptive study in Wuhan, China. *medRxiv*. February 26 2020. <https://dx.doi.org/10.1101/2020.02.26.20028225>.
24. Valdés G., Neves L.A., Anton L., Corthorn J., Chacón C., Germain A.M. et al. Distribution of angiotensin-(1-7) and ACE2 in human placentas of normal and pathological pregnancies. *Placenta*. 2006; 27(2-3): 200-7. <https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2005.02.015>.
25. Zeng L., Xia S., Yuan W., Yan K., Xiao F., Shao J., Zhou W. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr.* 2020; 174(7): 722-5. <https://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0878>.
26. Dong L., Tian J., He S., Zhu C., Wang J., Liu C., Yang J. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA*. 2020; 323(18): 1846-8. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.4621>.
27. Wu Y.T., Liu C., Dong L., Zhang C.J., Chen Y., Liu J. et al. Viral shedding of COVID-19 in pregnant women. 27 March 2020. Available at: [https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3562059](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3562059)
28. Yan R., Zhang Y., Li Y., Xia L., Guo Y., Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020; 367(6485): 1444-8. <https://dx.doi.org/10.1126/science.abb2762>.
29. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020; 181(2): 271-80. e8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
30. Wang X., Dhindsa R., Povysil G., Zoghbi A., Motelow J., Hostyk J. et al. Transcriptional inhibition of host viral entry proteins as a therapeutic strategy for SARSCoV-2. March 2020. <https://dx.doi.org/10.20944/preprints202003.0360.v1>. Available at: <https://www.preprints.org/manuscript/202003.0360/v1>
31. Qi J., Zhou Y., Hua J., Zhang L., Bian J., Liu B. et al. The scRNA-seq expression profiling of the receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 reveals human organs susceptible to COVID-19 infection. *BioRxiv*. April 2020. <https://dx.doi.org/10.1101/2020.04.16.045690>. Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/20>
32. Scorzoloni L., Corpolongo A., Castilletti C., Lalle E., Mariano A., Nicastrì E. Comment of the potential risks of sexual and vertical transmission of Covid-19 infection. *Clin. Infect. Dis.* 2020 April 16: ciaa445. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa445>.
33. Payne K., Kenny P., Scovell J.M., Khodamoradi K., Ramasamy R. Twenty-first century viral pandemics: a literature review of sexual transmission and fertility implications in men. *Sex. Med. Rev.* 2020; 8(4): 518-30. <https://dx.doi.org/10.1016/j.sxmr.2020.06.003>.
34. Cardona Maya W.D., Du Plessis S.S., Velilla P.A. SARS-CoV-2 and the testis: similarity with other viruses and routes of infection. *Reprod. Biomed. Online*. 2020; 40(6): 763-4. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.04.009>.
35. Chen Y., Guo Y., Pan Y., Zhao Z.J. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2020; 525(1): 135-40. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.02.071>.
36. Dutta S., Sengupta P. SARS-CoV-2 and male infertility: possible multifaceted pathology. *Reprod. Sci.* 2020 July 10: 1-4. <https://dx.doi.org/10.1007/s43032-020-00261-z>.

37. Sun J. The hypothesis that SARS-CoV-2 affects male reproductive ability by regulating autophagy. *Med. Hypotheses*. 2020 October; 143: 110083. <https://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110083>.
38. Dong D., Fan T., Ji Y., Yu J., Wu S., Zhang L. Spironolactone alleviates diabetic nephropathy through promoting autophagy in podocytes. *Int. Urol. Nephrol.* 2019; 51(4): 755-64. <https://dx.doi.org/10.1007/s11255-019-02074-9>.
39. Lai L., Chen J., Wang N., Zhu G., Duan X., Ling F. MiRNA-30e mediated cardioprotection of ACE2 in rats with Doxorubicin-induced heart failure through inhibiting cardiomyocytes autophagy. *Life Sci.* 2017; 169: 69-75. <https://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2016.09.006>.
40. 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://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8292>.
41. Pan F., Xiao X., Guo J., Song Y., Li H., Patel D.P. et al. No evidence of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019. *Fertil. Steril.* 2020; 113(6): 1135-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.04.024>.
42. Pavone C., Giammanco G.M., Baiamonte D., Pinelli M., Bonura C., Montalbano M. et al. Italian males recovering from mild COVID-19 show no evidence of SARS-CoV-2 in semen despite prolonged nasopharyngeal swab positivity. *Int. J. Impot. Res.* 2020; 32(5): 560-2. <https://dx.doi.org/10.1038/s41443-020-00344-0>.
43. Song C., Wang Y., Li W., Hu B., Chen G., Xia P. et al. Absence of 2019 novel coronavirus in semen and testes of COVID-19 patients†. *Biol. Reprod.* 2020; 103(1): 4-6. <https://dx.doi.org/10.1093/biolre/iaaa050>.
44. Paoli D., Pallotti F., Colangelo S., Basilico F., Mazzuti L., Turriziani O. et al. Study of SARS-CoV-2 in semen and urine samples of a volunteer with positive naso-pharyngeal swab. *J. Endocrinol. Invest.* 2020; Apr 23: 1-4. <https://dx.doi.org/10.1007/s40618-020-01261-1>.
45. Holmann 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; 114 (2): 233-8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.05.028>.
46. Xu J., Qi L., Chi X., Yang J., Wei X., Gong E. et al. Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biol. Reprod.* 2006; 74(2): 410-6. <https://dx.doi.org/10.1095/biolreprod.105.044776>.
47. Sigurdardóttir O.G., Kolbjørnsen O., Lutz H. Orchitis in a cat associated with coronavirus infection. *J. Comp. Pathol.* 2001; 124(2-3): 219-22. <https://dx.doi.org/10.1053/jcpa.2000.0443>.
48. La Marca A., Busani S., Donno V., Guaraldi G., Ligabue G., Girardis M. Testicular pain as an unusual presentation of COVID-19: a brief review of SARS-CoV-2 and the testis. *Reprod. Biomed. Online.* 2020; 41(5): 903-6. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.07.017>.
49. 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.* July 4 2020. <https://dx.doi.org/10.1002/jmv.26259>.

Поступила 31.08.2020

Принята в печать 03.09.2020

Received 31.08.2020

Accepted 03.09.2020

**Сведения об авторах:**

Долгушин Григорий Олегович, студент факультета фундаментальной медицины, ФГБОУ «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова». Тел.: +7(903)140-61-70. E-mail: grdolgushin@yandex.ru. 119192, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 31, корп. 5.

Романов Андрей Юрьевич, научный сотрудник отдела наукометрии департамента организации научной деятельности, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(903) 158-94-00. E-mail: romanov1553@yandex.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

**Authors' information:**

Grigory O. Dolgushin, student of Faculty of Fundamental Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University. Tel.: +7(916)215-97-13. E-mail: grdolgushin@yandex.ru. 31-5 Lomonosovsky Prospekt, 117192, Moscow, Russia.

Andrey Yu. Romanov, MD, Researcher of R&D Department, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Tel.: +7(903)158-94-00. E-mail: romanov1553@yandex.ru. 4 Academica Oparina str., 117997, Moscow, Russia.