



Патоморфологические изменения эякулята, выявленные электронной трансмиссионной микроскопией у пациентов с инфертильностью, ассоциированной с вирусом папилломы человека

© Халид С. Ибишев¹, Елена А. Синельник^{1,2}, Гасан А. Магомедов¹,
Микаел Б. Чибичян¹, Михаил И. Коган¹

¹ Ростовский государственный медицинский университет [Ростов-на-Дону, Россия]

² Областная клиническая больница № 2 [Ростов-на-Дону, Россия]

Аннотация

Введение. Исследования последних лет предполагают связь между вирусом папилломы человека (ВПЧ) и снижением репродуктивного потенциала мужчин.

Цель исследования. Изучить методом электронной микроскопии морфологические изменения эякулята пациентов с инфертильностью, ассоциированной с вирусом папилломы человека.

Материалы и методы. Проведён анализ результатов трансмиссионного электронно-микроскопического исследования эякулята у 51 пациента в возрасте от 22 до 40 лет (средний возраст $32,3 \pm 6,4$) с диагнозом бесплодие и патоспермией, сочетающейся с ПВИ, но с отсутствием других факторов риска.

Результаты. Среди различных вариантов патозооспермии чаще выявлялись астенозооспермия (35,3%) и астенотератозооспермия (31,4%), а удельный вес олигоастенотератозооспермии и олигоастенозооспермии составлял 19,6% и 13,7% соответственно. У всех пациентов при ПЦР в эякуляте выявлены различные типы ВПЧ, из 20 идентифицированных вирусов 17 (85,0%) относились к вирусам высокого онкогенного риска. В структуре ВПЧ доминировали вирусы 18 (33,3%), 16 (31,3%), 31 (27,4%) и 33 (21,5%) типов. При электронной микроскопии в 80,3% случаев отмечена фиксация ВПЧ на сперматозоидах с локализацией на акросоме (76,4%) и в спермоплазме (52,9%).

Заключение. По данным трансмиссионной электронной микроскопии эякулята пациентов с инфертильностью, ассоциированной с ВПЧ, капсиды вируса были выявлены как на сперматозоидах, так и в спермоплазме. Кроме того, в 100% случаев выявлена различная патология сперматозоида, которая характеризовалась дисфункцией акросомы, аксонемы и ядра. Среди патологии акросомы наиболее часто регистрировали нарушение целостности постакросомной пластины и расширение субакросомального пространства.

Ключевые слова: вирус папилломы человека; инфертильность; эякулят; электронная микроскопия; хроматин; акросома; постакросомная пластина

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Этическое заявление.** Исследование выполнено в соответствии положениями Хельсинкской декларации пересмотренной в Форталезе (Бразилия) в октябре 2013 года. **Этическое одобрение.** Исследование выполнено в рамках диссертационной работы, одобренной локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (Протокол № 16/19 от 17 октября 2019 года). **Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Вклад авторов: Х.С. Ибишев — концепция исследования, разработка дизайна исследования, анализ данных, написание текста рукописи, научное руководство; Е.А. Синельник — концепция исследования, проведение морфологических исследований, интерпретация данных; Г.А. Магомедов — обзор литературы, сбор, анализ и систематизация данных; М.Б. Чибичян — анализ данных, критический обзор; М.И. Коган — анализ данных, критический обзор, научное редактирование.

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

Поступила в редакцию: 06.09.2023. **Принята к публикации:** 12.12.2023. **Опубликована:** 26.12.2023.

Для цитирования: Ибишев Х.С., Синельник Е.А., Магомедов Г.А., Чибичян М.Б., Коган М.И. Патоморфологические изменения эякулята, выявленные электронной трансмиссионной микроскопией у пациентов с инфертильностью, ассоциированной с вирусом папилломы человека. Робот-ассистированная трансуретральная гольмиевая уретеролитотрипсия. *Вестник урологии*. 2023;11(4):36-43. DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-4-36-43.

Semen abnormalities in patients with human papillomavirus-associated infertility detected by electron transmission microscopy

© Khalid S. Ibishev¹, Elena A. Sinelnik^{1,2}, Gasan A. Magomedov¹,
Mikael B. Chibichyan¹, Mikhail I. Kogan¹¹ Rostov State Medical University [Rostov-on-Don, Russian Federation]² Rostov-on-Don Regional Clinical Hospital No. 2 [Rostov-on-Don, Russian Federation]**Abstract****Introduction.** Recent research have suggested a link between human papillomavirus (HPV) and declining male fertility.**Objective.** To study the pathomorphological changes in ejaculate of patients with human papillomavirus-associated infertility using electron microscopy**Materials & methods.** We analysed the results of transmission electron microscopy of ejaculate samples from 51 patients aged 22 to 40 years (mean age 32.3 ± 6.4) diagnosed with infertility and abnormal seminal parameters combined with HPV but without other risk factors.**Results.** Asthenozoospermia (35.3%) and asthenoteratozoospermia (31.4%) were more frequently detected among the various variants of abnormal semen parameters, while the proportion of oligoasthenoteratozoospermia and oligoasthenozoospermia was 19.6% and 13.7%, respectively. In all patients, PCR in the ejaculate revealed different HPV types; 17 (85.0%) of the 20 identified viruses belonged to high- risk HPV. HPV types 18 (33.3%), 16 (31.3%) 31 (27.4%) and 33 (21.5%) were predominant. Electron microscopy revealed HPV adherence on sperm with localisation on the acrosome (76.4%) and in the sperm plasma (52.9%) in 80.3% of cases.**Conclusions.** Electron microscopy of the ejaculate of HPV-associated infertile patients revealed virus capsids were detected both on the sperm and in the sperm plasma. In addition, various sperm pathology was detected in 100% of cases, which was characterised by dysfunction of the acrosome, axoneme and nucleus. Among the acrosome pathologies, the most frequently observed were impaired integrity of the postacrosomal plate and enlargement of the subacrosomal space.**Keywords:** human papillomavirus; ejaculate; infertility; electron microscopy; chromatin; acrosome; postacrosomal plate**Financing.** The study was not sponsored. **Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest. **Ethical Statement.** The study was performed following with the provisions of the Declaration of Helsinki (revised in Fortaleza, Brazil, October 2013). **Ethical approval.** The study was performed within the thesis research approved by the Ethical Committee of the Rostov State Medical University (Protocol No. 16/19 signed October 17, 2019).**Authors' contributions:** Kh.S. Ibishev — supervision, research concept, research design development, critical review, drafting the manuscript; E.A. Sinelnik — research concept, electron microscopy & morphological study, data interpretation; G.A. Magomedov — literature review, data acquisition, data analysis; M.B. Chibichyan — data analysis, critical review; M.I. Kogan — supervision, data analysis, critical review.✉ **Corresponding author:** Khalid S. Ibishev; ibishev22@mail.ru**Received:** 09/01/2023. **Accepted:** 10/01/2023. **Published:** 12/26/2023.**For citation:** Ibishev Kh.S., Sinelnik E.A., Magomedov G.A., Chibichyan M.B., Kogan M.I. Semen abnormalities in patients with human papillomavirus-associated infertility detected by electron transmission microscopy. *Urology Herald*. 2023;11(4):36-43. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-4-36-43.**Введение**

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является одним из наиболее распространённых вирусных заболеваний, передающихся половым путём. ВПЧ представляет собой ДНК-содержащий вирус, поражающий плоский эпителий репродуктивной системы нижних мочевых путей, зону анальной трансформации, эпителий слизистой оболочки гортани, миндалин и ротоглотки [1, 2].

Заболеваемость ВПЧ относительно высока среди представителей обоих полов, независимо от социально-экономического статуса и географического положения. Вирус в зависимости от типа ответственен за формирование доброкачественных образований (бородавок или папиллом) и интраэпителиальной неоплазии, которые

в сочетании со специфическими и близкородственными факторами риска, такими как курение, множественные половые партнёры, заболевания, передаваемые половым путём, могут привести к канцерогенезу и инфекционно-воспалительным заболеваниям нижних мочевыводящих путей [3 – 6].

Кроме того, исследования последних лет предлагают связь между ВПЧ и снижением фертильности и репродуктивного потенциала [7 – 9].

ВПЧ может поражать партнёров как женского, так и мужского пола. Имеются сообщения о более высоком уровне инфицирования ВПЧ бесплодных пар по сравнению с населением в целом (20,9% против 8,2%). Также имеется корреляция между частотой невынашивания беременности и наличием ДНК

ВПЧ у партнёра-мужчины бесплодных пар по сравнению с неинфицированными парами (66,7% против 15% соответственно) [3, 10].

Доказано, что частота беременностей снижается, а частота выкидышей увеличивается после инфицирования ВПЧ как женщин, так и мужчин [3, 11].

В последние годы ряд исследований показали, что инфекция ВПЧ может вызывать изменение параметров эякулята, что, возможно, является одной из причин олигозооспермии и астенозооспермии у пациентов с infertility, ассоциированной с ВПЧ [12, 13].

Несмотря на большой накопленный опыт причастности ВПЧ к развитию infertility, остается достаточно много вопросов о корреляции типа вируса и различных форм патоспермии при infertility, ассоциированной с ВПЧ. Практически нет данных о тяжести и характере морфологических нарушений эякулята при наличии в нем ВПЧ [14 – 16].

Цель исследования. Изучить методом электронной микроскопии морфологические изменения эякулята пациентов с infertility, ассоциированной с вирусом папилломы человека.

Материалы и методы

Проведён анализ результатов электронно-микроскопического исследования эякулята у 51 пациента в возрасте от 22 до 40 лет (средний возраст $32,3 \pm 6,4$) с диагнозом бесплодие и патоспермия, сочетающееся с ПВИ, но с отсутствием других факторов риска.

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, диагноз «Бесплодие», установленный на основании неспособности здоровой партнерши забеременеть в течение 1 года при регулярном сексе без контрацепции, положительный результат полимеразной цепной реакции (ПЦР) на ВПЧ, согласие пациентов на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование: другие ЗППП, инфекционно-воспалительные заболевания репродуктивных органов бактериальной этиологии (простатит, везикулит, орхит, уретрит), инфравезикальная обструкция (стриктура уретры, нейрогенная дисфункция нижних мочевых путей и другие), сопутствующая сердечно-сосудистая, неврологическая,

эндокринная, системная и др. патологии, онкологические заболевания в настоящее время или в анамнезе, гормональные нарушения со стороны репродуктивной системы, аномалии со стороны мочевыводящих путей и репродуктивных органов, любое иммунодефицитное состояние.

Материалом для исследования служил эякулят. Образцы эякулята, полученные путём мастурбации после полового воздержания в течение 3 – 4 дней, были собраны в специальный стерильный контейнер. После разжижения при комнатной температуре оценивали концентрацию, подвижность и нормальную морфологию сперматозоидов в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения по анализу спермы (2021). Аликвоту общей спермы каждого пациента отправляли в клиническую и морфологическую лаборатории.

Для электронной микроскопии нативный материал эякулята фиксировали в 2,5%-ном глутаровом альдегиде ("AppliChem GmbH", Darmstadt, Germany) в течение суток. После фиксации материал трёхкратно (по 15 мин.) промывали в фосфатном буфере. После обработки в буферах исследуемые образцы помещали в 1% раствор OsO_4 ("AcrosOrganicsTM", Fisher Sci, Geel, Antwerp, Belgium) на фосфатном буфере pH 7,2 – 7,4 на 1,5 часа, затем обезвоживали в спиртах восходящей концентрации и ацетоне, заключались в эпоксидную смолу Эпон®-812 'Epoxy Embedding Medium' ("Sigma-Aldrich", Burlington, MA, USA) плоскопараллельным методом и полимеризовались при 60°. Полученные блоки из эпоксидной смолы вытачивались на высокоскоростной фрезе Leica EM TRIM для получения полутонких срезов, окрашенных толуидиновым синим. Блоки из эпоксидной смолы, подвергались ультрамикротомии алмазным ножом на ультрамикротоме «Ultracut-UC6» ("Leica Microsystems GmbH", Wetzlar, Germany). Толщина ультратонких срезов составляла 70 нм. Для контрастирования срезы обрабатывали 1,5% раствором уранилацетата на 700 этаноле и цитратом свинца. После контрастирования срезы просматривали в трансмиссионном электронном микроскопе «Jem 1011» ("JEOL Ltd.", Akishima, Tokyo, Japan) с помощью цифровой камеры «Erlangshen ES500W» ("Gatan, Inc.", Pleasanton, CA, USA). Измерение размеров ультраструктур осуществляли

в абсолютных единицах (мкм и нм). При необходимости проводили морфометрию ультраструктур с помощью программного обеспечения «DigitalMicrograph®» ("Gatan, Inc.", Pleasanton, CA, USA). Для идентификации типа вируса использовали амплификационный метод ДНК-диагностики ПЦР. Анализ охватывал все известные в настоящее время генотипы как высокого онкогенного риска (ВПЧ-16, ВПЧ-18, ВПЧ-26, ВПЧ-31, ВПЧ-33, ВПЧ-35, ВПЧ-39, ВПЧ-45, ВПЧ-51, ВПЧ-52, ВПЧ-53, ВПЧ-56, ВПЧ-58, ВПЧ-59, ВПЧ-64, ВПЧ-66, ВПЧ-67, ВПЧ-68, ВПЧ-69, ВПЧ-70, ВПЧ-73, ВПЧ-82), так и низкого онкогенного риска (LR-ВПЧ), (ВПЧ-6, ВПЧ-11, ВПЧ-40, ВПЧ-42, ВПЧ-43, ВПЧ-44, ВПЧ-54, ВПЧ-55, ВПЧ-61, ВПЧ-62, ВПЧ-71, ВПЧ-72, ВПЧ-81, ВПЧ-83, ВПЧ-84, ВПЧ-87, ВПЧ-89, ВПЧ-90). Различие между генотипами высокого и низкого риска основано на классификации Международного агентства по изучению рака на основании ПЦР.

Статистический анализ. Для проведения статистического анализа полученные данные заносили в электронные таблицы Microsoft Office Excel 2007 ("Microsoft Corp.", Redmond, WA, USA), а их обработку проводили с использованием пакета программы

STATISTICA 6.1 ("StatSoft Inc.", Tulsa, OK, USA). Определены частотные показатели (%) детекции ВПЧ в биоматериале.

Результаты

При анализе эякулята среди различных вариантов патозооспермии чаще выявлялись астенозооспермия (35,3%) и астено-тератазооспермия (31,4%), а процент олигоастено-тератазооспермии и олигоастенозооспермии составлял 19,6% и 13,7% соответственно. У всех пациентов в эякуляте выявлены различные типы ВПЧ, из 20 идентифицированных вирусов 17 (85,0%) относились к вирусам высокого онкогенного риска (рис. 1).

В структуре ВПЧ доминировали вирусы 18 (33,3%), 16 (31,3%), 31 (27,4%) и 33 (21,5%) типов. Реже обнаруживали вирусы 6 и 11 типов (по 11,7%). Удельный вес остальных вирусов был достоверно ниже ($p < 0,05$).

Важным обстоятельством полученных результатов было то, что в 88,2% случаев в эякуляте регистрировали ассоциации из нескольких типов вирусов с доминированием 16 и/или 18 и 31 типов, а также 18 и 33 типов соответственно. У всех пациентов с самой тяжёлой формой патоспермии — олигоа-

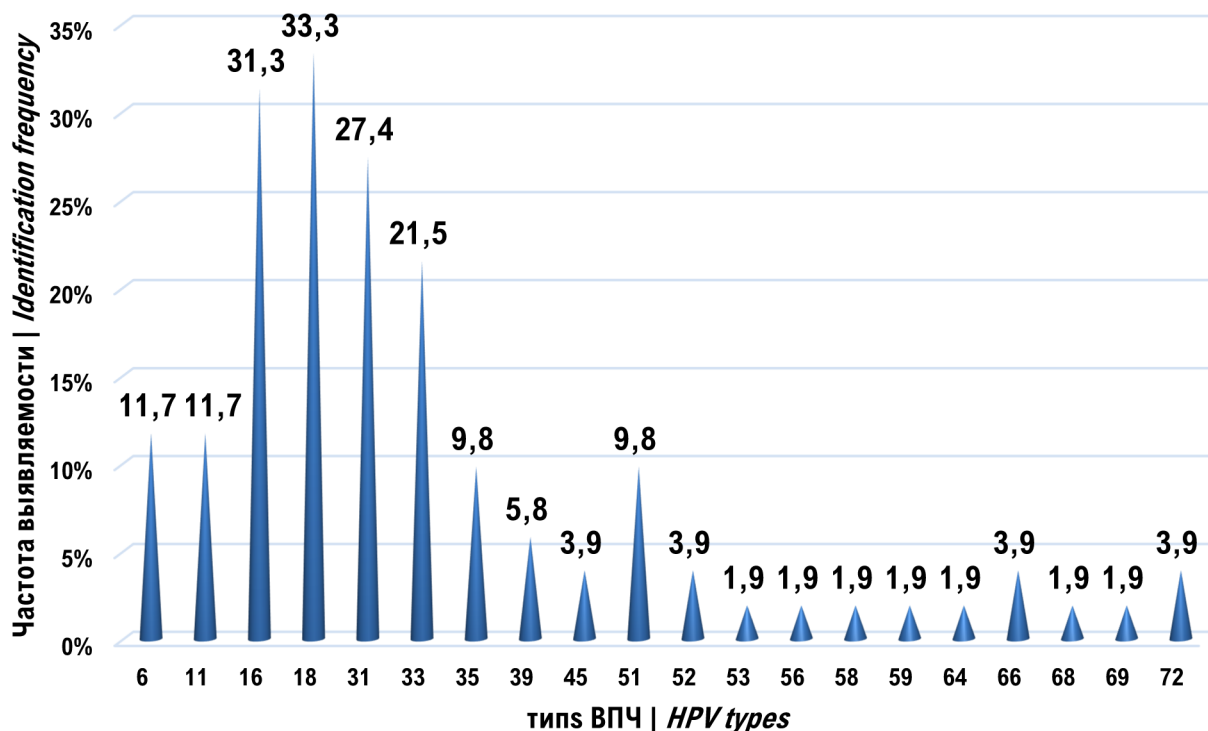


Рисунок 1. Типы папилломавирусов, верифицированные в эякуляте
Figure 1. HPV types verified in ejaculate

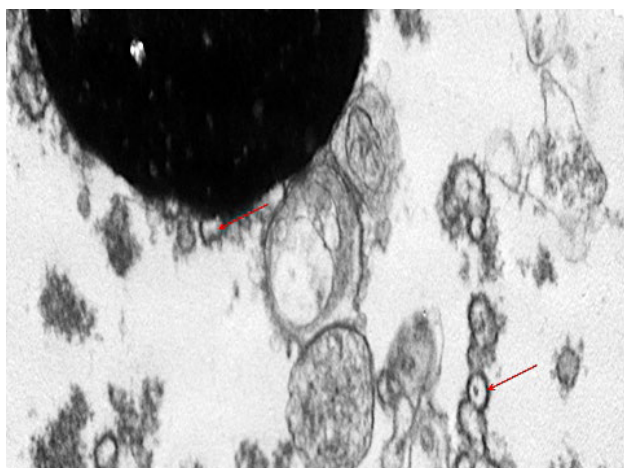


Рисунок 2. Трансмиссионная электронная микроскопия (длина масштабной шкалы — 20 мкм). Клеточный состав эякулята. Капсиды вируса, фиксированные на акросоме и на клеточных элементах спермоплазмы
Figure 2. TEM snapshot (20-μm scale length). Ejaculate cellular composition. Viral capsids adherent to the acrosome and on cellular elements of the spermoplasm

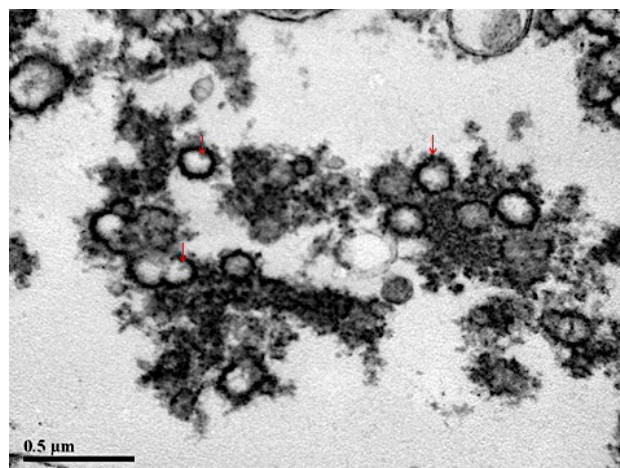


Рисунок 3. Трансмиссионная электронная микроскопия (длина масштабной шкалы 5 мкм). Клеточный состав эякулята. Капсиды вируса в спермоплазме
Figure 3. TEM snapshot (5-μm scale length). Ejaculate cellular composition. Viral capsids in the spermoplasm

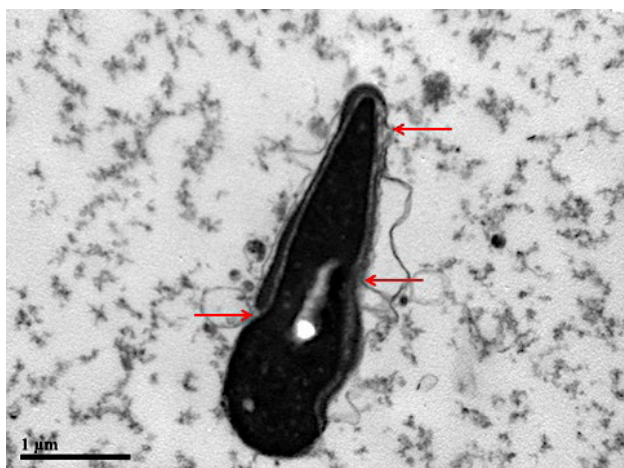


Рисунок 4. Трансмиссионная электронная микроскопия (длина масштабной шкалы 10 мкм). Клеточный состав эякулята. Патология постакросомной пластины сперматозоида
Figure 4. TEM snapshot (10-μm scale length). Ejaculate cellular composition. Abnormality of the postacrosomal plate of the sperm cell

стенотератазооспермией — в эякуляте были выявлены несколько представителей ВПЧ с доминированием 16, 31 и 33 типов вируса.

Влияние вируса на морфологические характеристики эякулята характеризовалось негативным воздействием на все его параметры, как на сперматозоиды, так и спермоплазму (рис. 2 и 3).

При анализе результатов электронной микроскопии отмечена фиксация вируса

на сперматозоидах у 80,3% пациентов. При этом у большинства пациентов (76,4%) вирус локализовался на акросоме, а в спермоплазме (эпителиальные клетки и др.) был выявлен у 52,9% пациентов.

В сперматозоиде точкой фиксации вируса в большинстве случаев являлась акросома, при этом поражалась постакросомная пластина (рис. 4).

Кроме того, при поражении акросомальной пластины отмечалось нарушение её целостности и расширение субакросомального пространства, что нарушало пентрационную способность сперматозоида (рис. 5 и 6).

У 0,8% обследованных была выявлена также патология хроматина: наличие неконденсированного — у 29,4% пациентов, и разрушенного хроматина — у 31,4% пациентов. Кроме того, у 33,3% пациентов имело место сочетание данных состояний хроматина (рис. 7).

Обсуждение

Доказано, что ВПЧ оказывает негативное влияние на репродуктивное здоровье как женщин, так и мужчин. Влияние ВПЧ на женскую фертильность тщательно изучено и доказано, тогда как влияние на мужской репродуктивный потенциал широко обсуждается в настоящее время. Исследования

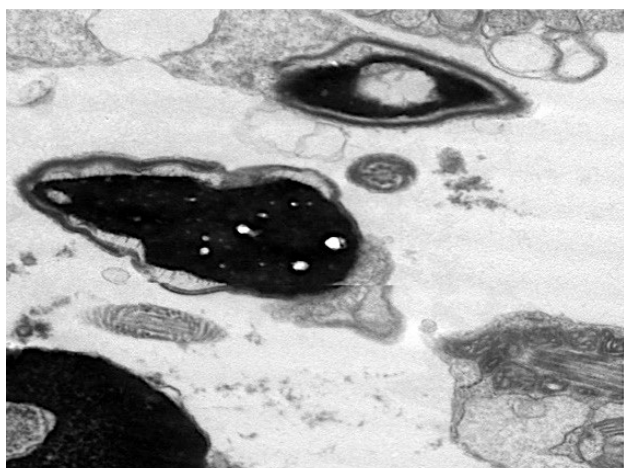


Рисунок 5. Трансмиссионная электронная микроскопия (длина масштабной шкалы 10 мкм). Клеточный состав эякулята. Нарушение целостности постакрсомной пластины сперматозоида

Figure 5. TEM snapshot (10- μ m scale length). Ejaculate cellular composition. Disrupted integrity of the postacrosomal plate of the sperm cell

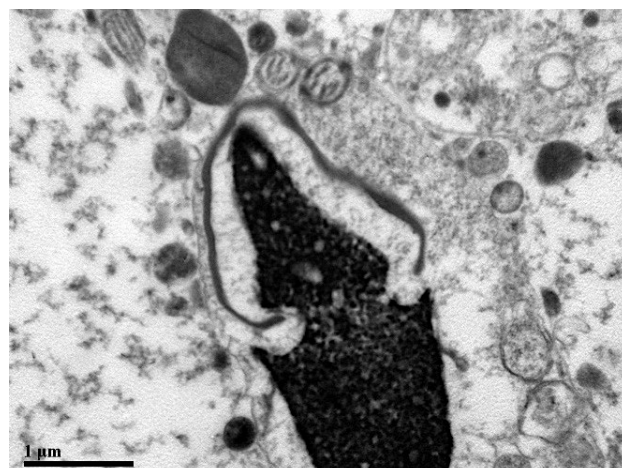


Рисунок 6. Трансмиссионная электронная микроскопия (длина масштабной шкалы 10 мкм). Клеточный состав эякулята. Расширение субакросомального пространства акросомы

Figure 6. TEM snapshot (10- μ m scale length). Ejaculate cellular composition. Extension of the acrosomal subacrosomal space

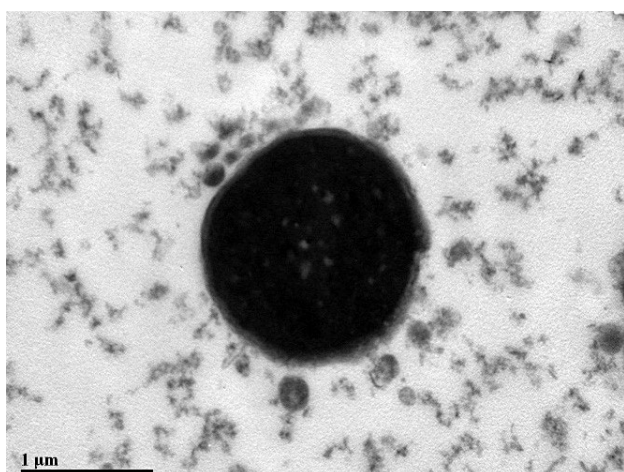


Рисунок 7. Трансмиссионная электронная микроскопия (длина масштабной шкалы 10 мкм). Клеточный состав эякулята. Неконденсированный, незрелый хроматин сперматозоида

Figure 7. TEM snapshot (10- μ m scale length). Ejaculate cellular composition. Uncondensed, immature chromatin

М. Moghimi et al. (2019) и L.L. Duan et. al. (2023) предполагают, что ВПЧ может влиять на различные параметры эякулята и приводить к нарушениям других патологических звеньев мужской фертильности [4, 17]. Инфицирование вирусом, особенно высокого онкогенного риска, приводит к качественным и количественным изменениям эякулята, нарушению фертильности пары с усилением апоптоза бластоцисты

и уменьшению имплантации в эндометрий трофобластических клеток, а также порокам развития зародышей и плодов с увеличением числа самопроизвольных преждевременных родов. Тем не менее механизм, с помощью которого происходит запуск звеньев негативных реакций, приводящих к патоспермии, остаётся не до конца изученным.

Важным результатом данного исследования является применение метода электронной микроскопии, позволяющего выявить точки приложения ВПЧ в эякуляте. Доказано, что вирус в большинстве случаев фиксировался на акросоме, нарушая функциональную активность сперматозоида. При этом в большинстве случаев регистрировалась патология постакрсомной пластины хроматина. Известно, что постакрсомная пластина является одним из определяющих факторов пенетрационной способности сперматозоидов, что может быть выявлено только при электронной микроскопии. У большинства пациентов было отмечено снижение целостности постакрсомной пластины и расширение субакросомального пространства (рис. 8).

Кроме того, патология хроматина, которая была выявлена электронной микроскопией, также является одним из определяющих факторов как фертильности, так

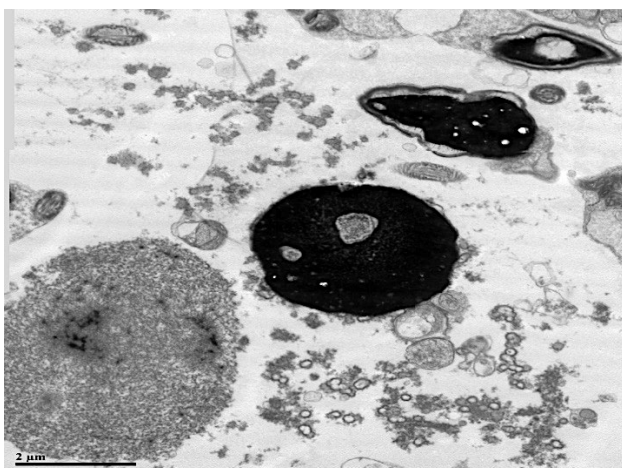


Рисунок 8. Трансмиссионная электронная микроскопия (длина масштабной шкалы 10 мкм). Клеточный состав эякулята. Неконденсированный, незрелый, разрушенный хроматин. Аномальная деформированная акросома
Figure 8. TEM snapshot (10-μm scale length). Ejaculate cellular composition. Uncondensed, immature, collapsed chromatin. Abnormal deformed acrosome

и нежелательных явлений после зачатия, среди которых наиболее часто регистрировали самопроизвольный аборт.

Выявленные нами изменения в эякуляте при помощи электронной микроскопии являются определяющими при планировании беременности, а также проведении вспомогательных технологий при infertility.

Заключение

По данным трансмиссионной электронной микроскопии эякулята пациентов с infertility, ассоциированной с ВПЧ, капсиды вируса были обнаружены как на сперматозоидах, так и в спермоплазме. Кроме того, в 100% случаев выявлена разная патология сперматозоида, которая характеризовалась дисфункцией акросомы, аксонемы и ядра. Среди патологии акросомы, наиболее часто регистрировали нарушение целостности постакросомной пластыни и расширение субакросомального пространства.

У пациентов с infertility, ассоциированной с ВПЧ, наличие капсидов вируса в эякуляте в сочетании с морфопатологическими изменениями в сперматозоиде обосновывает включение в протокол лечения противовирусной терапии.

Список литературы | References

1. Zacharis K, Messini CI, Anifandis G, Koukoulis G, Satra M, Daponte A. Human Papilloma Virus (HPV) and Fertilization: A Mini Review. *Medicina (Kaunas)*. 2018;54(4):50. DOI: 10.3390/medicina54040050
2. Ибишев Х.С., Рябенченко Н.Н., Магомедов Г.А. Идиопатическое мужское бесплодие и папилломавирусная инфекция. *Вестник урологии*. 2019;7(2):51-58. Ibishev K.S., Riabchenko N.N., Magomedov G.A. Idiopathic male infertility and human papillomavirus infection. *Urology Herald*. 2019;7(2):51-58. (In Russian). DOI: 10.21886/2308-6424-2019-7-2-51-58
3. Moreno-Sepulveda J, Rajmil O. Seminal human papillomavirus infection and reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Andrology*. 2021;9(2):478-502. DOI: 10.1111/andr.12948
4. Duan LL, Yin H, Li Q, Zhou L, Mi X, Ju Y. Correlation between human papillomavirus infection and reproduction. *Ginekol Pol*. 2022;93(4):329-333. DOI: 10.5603/GP.a2021.0175
5. Ибишев Х.С., Прокоп Я.О. Новая коронавирусная инфекция: возможно ли влияние на репродуктивное здоровье мужчин? *Вестник урологии*. 2022;10(1):128-134. Ibishev K.S., Prokop J.O. New coronavirus disease 2019 (COVID-19): Is there an impact on male reproductive health. *Urology Herald*. 2022;10(1):128-134. (In Russian). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-1-128-134
6. Ибишев Х.С., Коган М.И. Лечение крупных рецидивирующих остроконечных кондилом наружных гениталий у мужчин. *Урология*. 2013;(6):54-57. Ibishev K.S., Kogan M.I. Treatment of recurrent large external genital warts in men. *Urologia*. 2013;(6):54-57. eLIBRARY ID: 21091587; EDN: RTOFSV
7. Das S, Doss C GP, Fletcher J, Kannangai R, Abraham P, Ramanathan G. The impact of human papilloma virus on human reproductive health and the effect on male infertility: An updated review. *J Med Virol*. 2023;95(4):e28697. DOI: 10.1002/jmv.28697
8. Tramontano L, Sciorio R, Bellaminutti S, Esteves SC, Petignat P. Exploring the potential impact of human papillomavirus on infertility and assisted reproductive technology outcomes. *Reprod Biol*. 2023;23(2):100753. DOI: 10.1016/j.repbio.2023.100753
9. Брагина Е.Е., Бочарова Е.Н. Количественное электронно-микроскопическое исследование сперматозоидов при диагностике мужского бесплодия. *Андрология и генитальная хирургия*. 2014;15(1):41-50. Bragina Y.Y., Bocharova Y.N. Quantitative electron microscopic examination of sperm for male infertility diagnosis. *Andrology and Genital Surgery*. 2014;15(1):41-50. (In Russian). DOI: 10.17650/2070-9781-2014-1-41-50
10. Wei S, Wang K, Cheng F, Chang Z, Ren X, Liu Z, Liu M, Yang T, Ma X, Xie X, Wang X. Prevalence of Human Papillomavirus Infection in the Female Partner of Infertile Couples Undergoing IVF/ICSI-ET and Subsequent Reproductive Outcomes. *J Clin Med*. 2022;11(23):7185. DOI: 10.3390/jcm11237185

11. Ибишев Х.С., Магомедов Г.А., Рябенченко Н.Н., Манцов А.А. Клиническая эффективность использования рекомбинантного интерферона а-2b в терапии мужского бесплодия, обусловленного вирусом папилломы человека. Урология. 2020;(5):61-66. Ibishev K.S., Magomedov G.A., Riabenchenko N.N., Mantsov A.A. The efficacy of recombinant interferon a-2b in the treatment of male infertility caused by human papillomavirus. Urologiia. 2020;(5):61-66. (In Russian). DOI: 10.18565/urology.2020.5.61-66
12. Hsu CY, Chen YT, Chen MH, Huang CC, Chiang CH, Huang PH, Chen JW, Chen TJ, Lin SJ, Leu HB, Chan WL. The Association Between Insomnia and Increased Future Cardiovascular Events: A Nationwide Population-Based Study. Psychosom Med. 2015;77(7):743-51. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000199
13. Tangel S, Taşçı Y, Pabuşcu EG, Çağlar GS, Haliloğlu AH, Yazarbaş K. DNA fragmentation index and human papilloma virus in males with previous assisted reproductive technology failures. Turk J Urol. 2018;45(1):12-16. DOI: 10.5152/tud.2018.96393
14. Ибишев Х.С., Синельник Е.А., Магомедов Г.А., Гудима И.А., Журавлева Е.Г. Роль электронной микроскопии эякулята в диагностике infertility, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией. Урология. 2023;(3):42-46. Ibishev K.S., Sinelnik E.A., Magomedov G.A., Gudima I.A., Zhuravleva E.G. The role of electron microscopy of ejaculate in the diagnosis of infertility associated with human papillomavirus infection. Urologiia. 2023;(3):42-46. (In Russian). DOI: 10.18565/urology.2023.3.42-46
15. Capra G, Notari T, Buttà M, Serra N, Rizzo G, Bosco L. Human Papillomavirus (HPV) Infection and Its Impact on Male Infertility. Life (Basel). 2022;12(11):1919. DOI: 10.3390/life12111919
16. Jaworek H, Koudelakova V, Oborna I, Zborilova B, Brezinova J, Ruzickova D, Vrbkova J, Kourilova P, Hajdich M. Impact of human papillomavirus infection on semen parameters and reproductive outcomes. Reprod Biol Endocrinol. 2021;19(1):156. DOI: 10.1186/s12958-021-00840-y
17. Moghimi M, Zabihi-Mahmoodabadi S, Kheirkhah-Vakilabad A, Kargar Z. Significant Correlation between High-Risk HPV DNA in Semen and Impairment of Sperm Quality in Infertile Men. Int J Fertil Steril. 2019;12(4):306-309. DOI: 10.22074/ijfs.2019.5421

Сведения об авторах

Халид Сулейманович Ибишев — д-р мед. наук, профессор; профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
Ростов-на-Дону, Россия
<http://orcid.org/0000-0002-2954-842X>
ibishev22@mail.ru

Елена Александровна Синельник — ассистент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; заведующая патологоанатомическим отделением ГБУ РО ОКБ №2
Ростов-на-Дону, Россия
<http://orcid.org/0000-0002-2201-5065>
127pao.ob2@mail.ru

Гасан Ахмедович Магомедов — аспирант кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
Ростов-на-Дону, Россия
<http://orcid.org/0000-0003-4859-5085>
magomed544@mail.ru

Микаел Бедросович Чибичян — д-р. мед. наук, доцент; профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
Ростов-на-Дону, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-2765-7910>
michel_dept@mail.ru

Михаил Иосифович Коган — д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ; заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
Ростов-на-Дону, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-1710-0169>
dept_kogan@mail.ru

Information about the authors

Khalid S. Ibishev — M.D., Dr.Sc. (Med), Full Prof.; Prof., Dept. of Urology, Pediatric Urology and Reproductive Health, Rostov State Medical University
Rostov-on-Don, Russian Federation
<http://orcid.org/0000-0002-2954-842X>
ibishev22@mail.ru

Elena A. Sinelnik — M.D.; Assist.Prof., Dept. of Pathology, Rostov State Medical University;
Head, Pathology Division, Rostov-on-Don Regional Clinical Hospital No. 2
Rostov-on-Don, Russian Federation
<http://orcid.org/0000-0002-2201-5065>
127pao.ob2@mail.ru

Gasan A. Magomedov — M.D.; Postgrad. Student, Dept. of Urology, Pediatric Urology and Reproductive Health, Rostov State Medical University
Rostov-on-Don, Russian Federation
<http://orcid.org/0000-0003-4859-5085>
magomed544@mail.ru

Mikael B. Chibichyan — M.D., Dr.Sc. (Med), Assoc.Prof. (Docent); Prof., Dept. of Urology, Pediatric Urology and Reproductive Health, Rostov State Medical University
Rostov-on-Don, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-2765-7910>
michel_dept@mail.ru

Mikhail I. Kogan — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof., Honored Scientist of the Russian Federation; Head, Dept. of Urology, Pediatric Urology and Reproductive Health, Rostov State Medical University
Rostov-on-Don, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-1710-0169>
dept_kogan@mail.ru