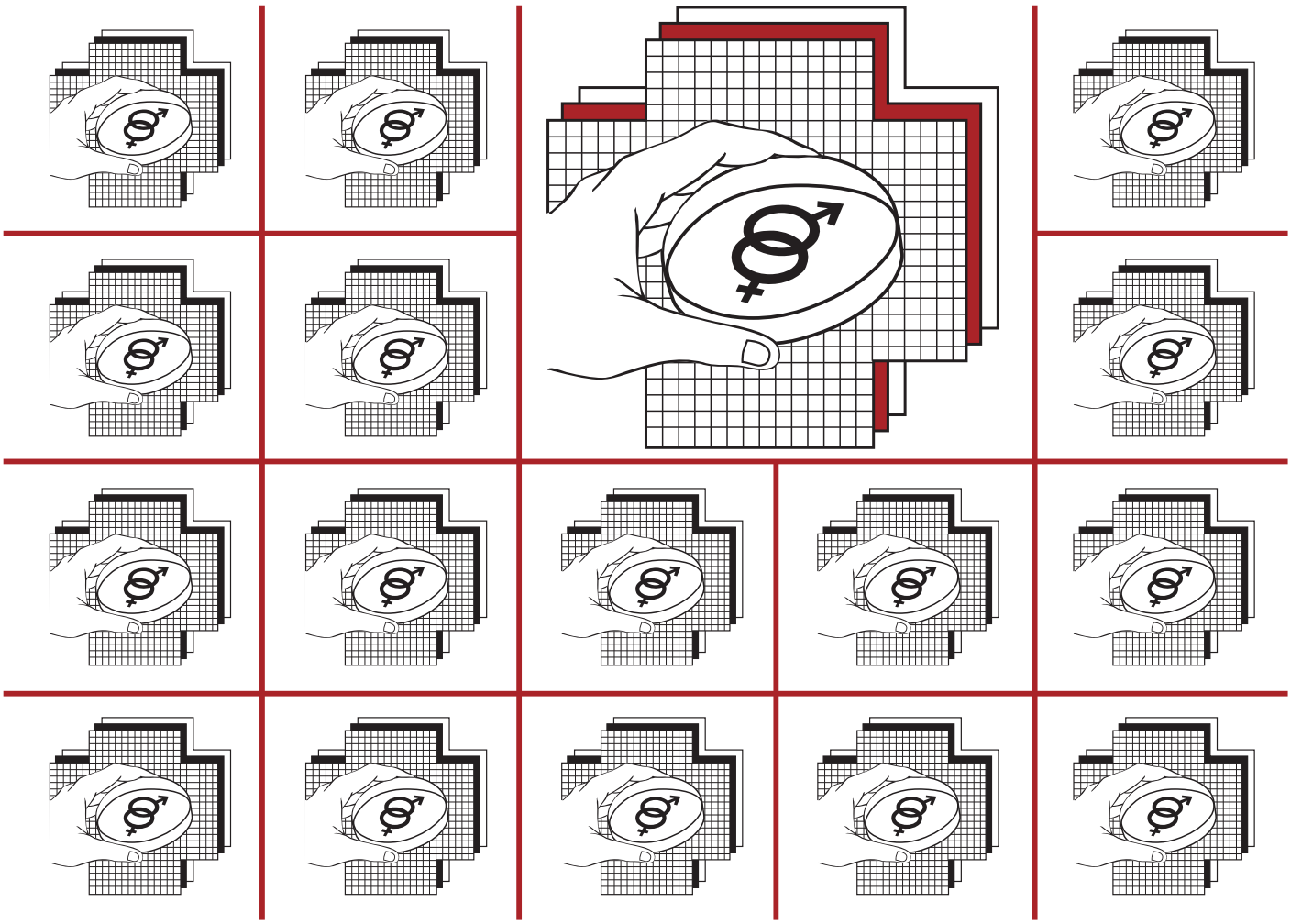
Бесплодие
Контрацепция
ЗГТ

ПРОБЛЕМЫ РЕПРОДУКЦИИ

ISSN 1025-7217 (Print)
ISSN 2309-4885 (Online)

Том 27 **5/2021** Основан в 1995 г.



МЕДИА СФЕРА

Вакцинация против COVID-19 не влияет на репродуктивное здоровье мужчин (по данным РНК-секвенирования)

© Л.В. АДАМЯН[1], В.И. ВЕЧОРКО[2], В.В. ЕЛАГИН[1, 2], А.А. ДАШКО[2], Д.А. ДОРОШЕНКО[2], А.А. СТЕПАНЯН[3], И.В. МЕДВЕДЕВА[2], М.И. СОРОКИН[4, 5], М.В. СУНЦОВА[5], В.О. ЕФИМОВ[4], А.А. БУЗДИН[4, 5]

[1]ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ГБУЗ Москвы «Городская клиническая больница №15 им. О.М. Филатова» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия;
[3]Академия женского здоровья и эндоскопической хирургии, Атланта, США;
[4]Московский физико-технический институт, Москва, Россия;
[5]Научный центр мирового уровня «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить влияние вакцинации против COVID-19 на молекулярно-генетические характеристики эякулята на основании анализа профиля экспрессии генов.

Материалы и методы. В исследование были включены 10 мужчин репродуктивного возраста, не имеющие лабораторно подтвержденного COVID-19 в анамнезе. Шесть мужчин планировали проведение вакцинации от COVID-19 векторной вакциной «Гам-КОВИД-Вак» («Спутник-V») Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, четверо мужчин были включены в группу контроля. Мужчинам, вакцинированным от COVID-19, был выполнен анализ экспрессии генов в образцах эякулята методом РНК-секвенирования до вакцинации и через 75 дней после введения второго компонента вакцины «Гам-КОВИД-Вак». Мужчинам группы контроля был проведен анализ экспрессии генов в образцах эякулята, полученных с аналогичным временным интервалом.

Результаты. Сравнительный анализ паттерна экспрессии генов в образцах эякулята, полученных до и после вакцинации от COVID-19 не выявил статистически значимых изменений в функционировании внутриклеточных молекулярных путей.

Заключение. Полученные в ходе данного исследования результаты свидетельствуют об отсутствии неблагоприятного влияния вакцины «Гам-КОВИД-Вак» («Спутник-V») на молекулярно-генетические характеристики эякулята.

Ключевые слова: *COVID-19, вакцинация, «Гам-КОВИД-Вак», «Спутник-V», экспрессия генов, РНК-секвенирование.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Адамян Л.В. — https://orcid.org/0000-0002-3253-4512; e-mail: adamyanleila@gmail.com
Вечорко В.И. — e-mail: gkb15@zdrav.mos.ru
Елагин В.В. — e-mail: v.v.elagin@gmail.com
Дашко А.А. — e-mail: dashkoanton@mail.ru
Дорошенко Д.А. — e-mail: gkb15@zdrav.mos.ru
Степанян А.А. — e-mail: astep@migsurgery.com
Медведева И.В. — e-mail: medvedeva.ir@list.ru
Автор, ответственный за переписку: Адамян Л.В. — e-mail: adamyanleila@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Адамян Л.В., Вечорко В.И., Елагин В.В., Дашко А.А., Дорошенко Д.А., Степанян А.А., Медведева И.В., Сорокин М.И., Сунцова М.В., Ефимов В.О., Буздин А.А. Вакцинация против COVID-19 не влияет на репродуктивное здоровье мужчин (по данным РНК-секвенирования). *Проблемы репродукции*. 2021;27(5):. https://doi.org/10.17116/repro2021270510

COVID-19 vaccine does not affect male reproductive health (based on RNA-sequencing data)

© L.V. ADAMYAN[1], V.I. VECHORKO[2], V.V. ELAGIN[1, 2], A.A. DASHKO[2], D.A. DOROSHENKO[2], A.A. STEPANIAN[3], I.V. MEDVEDEVA[2], M.I. SOROKIN[4, 5], M.V. SUNTSOVA[5], V.O. EFIMOV[4], A.A. BUZDIN[4, 5]

[1]A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;
[2]O.M. Filatov City clinical hospital No. 15, Moscow, Russia;
[3]Academia of Women's Health and Endoscopic Surgery, Atlanta, USA;
[4]Moscow Institute of Physics and Technology, Moscow, Russia;
[5]World-Class Research Center "Digital biodesign and personalized healthcare" of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

ABSTRACT
Objective. To evaluate the effect of COVID-19 vaccine on molecular features of semen samples based on the gene expression analysis.
Materials and methods. 10 men of reproductive age with no history of laboratory-confirmed COVID-19 were inlcuded in this study. Six men were planning to get vector-based COVID-19 vaccine «Gam-COVID-Vac» («Sputnik-V») of the National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya, four men were included in the control group. Gene expression level in semen samples of men who received COVID-19 vaccine was analyzed using RNA-sequencing (semen samples were collected prior to the vaccination and 75 days after the administration of the second dose of the «Gam-COVID-Vac» vaccine). The semen samples, collected of men of the control group at the same time interval, were also analyzed using RNA-sequencing.
Results. Comparative analysis of the gene expression level in the semen samples collected prior to and after getting COVID-19 vaccine did not reveal statistically significant changes in the intracellular molecular pathways functioning.
Conclusion. Study results indicate the absence of an adverse effects of the «Gam-COVID-Vac» («Sputnik-V») vaccine on molecular features of semen samples.

Key words: COVID-19, vaccination, «Gam-COVID-Vac», «Sputnik-V», gene expression, RNA-sequencing.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Adamyan L.V. — https://orcid.org/0000-0002-3253-4512; e-mail: adamyanleila@gmail.com
Vechorko V.I. — e-mail: gkb15@zdrav.mos.ru
Elagin V.V. — e-mail: v.v.elagin@gmail.com
Dashko A.A. — e-mail: dashkoanton@mail.ru
Doroshenko D.A. — e-mail: gkb15@zdrav.mos.ru
Stepanian A.A. — e-mail: astep@migsurgery.com
Medvedeva I.V. — e-mail: medvedeva.ir@list.ru
Corresponding author: Adamyan L.V. — e-mail: adamyanleila@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:
Adamyan LV., Vechorko VI, Elagin VV, Dashko AA, Doroshenko DA, Stepanian AA, Medvedeva IV, Sorokin MI, Suntsova MV, Efimov VO, Buzdin AA. COVID-19 vaccine does not affect male reproductive health (based on RNA-sequencing data). *Problemy Reproduktsii (Russian Journal of Human Reproduction)*. 2021;27(5):. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/repro2021270510

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время во всем мире активно проводится вакцинация от COVID-19 с использованием недавно зарегистрированных вакцин. Однако влияние данных вакцин на репродуктивное здоровье мужчин на текущий момент не исследовано.

Ранее Общество по изучению репродуктивного здоровья мужчин (SSMR) опубликовало рекомендации совместно с Обществом по репродуктивному здоровью мужчин и урологии (SMRU), включающие следующие положения:

— не следует отказывать в проведении вакцинации против COVID-19 мужчинам, заинтересованным в реализации репродуктивной функции;
— вакцины против COVID-19 должны быть предложены в равной степени всем мужчинам, вне зависимости от их заинтересованности в реализации репродуктивной функции [1].

Результаты первого исследования, посвященного влиянию вакцины против COVID-19 на показатели спермограммы, было проведено Safrai M. и соавт., которые продемонстрировали отсутствие изменений в параметрах спермограммы после проведения вакцинации мРНК-вакциной BNT162b2 (Pfizer/BioNTech). В данное исследование были включены 43 мужчины, среди которых у 14 было диагностировано бесплодие, а у 29 наблюдались нормальные результаты спермограммы. Авторами было отмечено, что после вакцинации против COVID-19 ни один из показателей спермограммы существенным образом не изменился [2]. Несмотря на актуальность данного исследования, важно отметить, что статья Safrai M. и соавт. была опубликована в качестве препринта, что означает отсутствие независимого рецензирования экспертами. Более того, в статье не указан временной промежуток с момента вакцинации до проведения анализа эякулята.

Аналогичное исследование было проведено D.Gonzalez и соавт., которые провели анализ показателей спермограммы 45 мужчин репродуктивного возраста до проведения вакцинации против COVID-19 и через 70 дней после введения второго компонента мРНК-вакцины BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) или mRNA-1273 (Moderna). Авторы не выявили выраженного изменения показателей спермограммы после проведения вакцинации против COVID-19. Стоит также отметить, что данные результаты были опубликованы в качестве «научного письма» (research letter) и не содержит подробных данных относительно проведенного исследования [3].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование было проведено на базе Городской клинической больницы №15 им. О.М. Филатова. В исследование были включены 10 мужчин в возрасте от 18 до 50 лет.

Для оценки влияния вакцины «Гам-КОВИД-Вак» («Спутник V») на мужскую фертильность было про-

ведено комплексное обследование, включающее анализ показателей спермограммы (параметры концентрации, подвижности, морфологии сперматозоидов; MAR-тест), клинического и биохимического анализов крови, оценка параметров гормонального профиля (общий тестостерон, эстрадиол, ФСГ, ЛГ, пролактин), выявление сопутствующих урологических заболеваний (сбор анамнеза, физикального обследования наружных половых органов и простаты). Результаты данного этапа исследования были опубликованы ранее [4].

Исследуемую группу составили 6 мужчин, планирующие проведение вакцинации от COVID-19 векторной вакциной «Гам-КОВИД-Вак» («Спутник-V») Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи. В группу сравнения были включены четверо мужчин, не заинтересованных в вакцинации от COVID-19.

Все пациенты, включенные в исследование, были четко инструктированы о сборе образцов эякулята в стерильный контейнер после не менее 48 часового и не более 5-7-дневного воздержания. Образцы эякулята пациентов исследуемой группы были получены до вакцинации и через 75 дней после введения второго компонента вакцины «Гам-КОВИД-Вак». Образцы эякулята пациентов группы сравнения были получены с аналогичным временным интервалом.

Выделение и секвенирование РНК

Выделение РНК из образцов эякулята проводилось с помощью универсального набора QIAGEN RNeasy Plus Universal Mini Kit в соответствии с протоколом производителя. Для измерения концентрации РНК использовали наборы RNA 6000 Nano и Qubit RNA Assay. Число целостности РНК (RIN) измеряли с помощью биоанализатора Agilent 2100. Для деплеции рибосомальной РНК и конструирования библиотек использовали набор KAPA RNA Hyper. Для мультиплексирования образцов в одном цикле секвенирования использовались разные адаптеры. Концентрация и качество библиотеки измерялись с помощью набора Qubit ds DNA HS Assay (Life Technologies) и Agilent TapeStation. Секвенирование РНК было выполнено с использованием оборудования Illumina NextSeq 550 в режиме одноконцевого прочтения, длина прочтения 75 п.н., получено примерно 30 миллионов сырых прочтений на образец. Демультиплексирование проводили с помощью программы Illumina Bcl-2fastq2 v 2.17.

Биоинформатический анализ

Файлы FASTQ, полученные после секвенирования РНК, были обработаны с помощью программного обеспечения STAR в режиме «GeneCounts» с аннотацией транскриптома человека от Ensembl (версия сборки генома GRCh38 и аннотация транскриптов

Таблица 1. **Статистика картирования прочтений**
Table 1. **Reading mapping statistics**

	До/после вакцинации/контроля	РНКсек идентификатор	Уникально картированные прочтения, млн
1	До	1-1_S1_ME_L001_R1_001	22.02
1	После	1-3_S2_ME_L001_R1_001	18.03
10	До	10-1_S10_ME_L001_R1_001	14.83
10	После	10-3_S11_ME_L001_R1_001	10.94
17	До	17-1_S3_ME_L001_R1_001	17.87
17	После	17-3_S4_ME_L001_R1_001	11.60
31	До	31-1_S9_ME_L001_R1_001	20.27
31	После	31-3_S10_ME_L001_R1_001	18.87
34	До	34-1_S12_ME_L001_R1_001	17.07
34	После	34-3_S13_ME_L001_R1_001	16.92
39	До	39-1_S16_ME_L001_R1_001	3.41
39	После	39-3_S17_ME_L001_R1_001	12.42
42	До	42-1_S5_ME_L001_R1_001	17.19
42	После	42-3_S6_ME_L001_R1_001	20.55
43	До	43-1_S14_ME_L001_R1_001	14.85
43	После	43-3_S15_ME_L001_R1_001	10.46
44	До	44-1_S11_ME_L001_R1_001	18.21
44	После	44-3_S12_ME_L001_R1_001	20.80
46	До	46-1_S18_ME_L001_R1_001	14.64
46	После	46-3_S13_ME_L001_R1_001	18.11

GRCh38.89). Идентификаторы генов Ensembl были преобразованы в символы генов HGNC с использованием полного набора данных HGNC (https://www.genenames.org/; версия базы данных от 13 июля 2017 г.). Уровни экспрессии были установлены для 36 596 аннотированных генов с соответствующими идентификаторами HGNC. Минимальное количество однозначно картированных прочтений составило 3,41 млн для исследуемых биопроб при среднем значении 15,95 млн. Анализ дифференциальной экспрессии генов выполняли с использованием программного обеспечения DESeq2 со следующими пороговыми значениями: скорректированное p-значение FDR <0,05 и | log2 (кратности изменения) | > 1. Дифференциальные гены визуализированы с помощью R пакета «EnhancedVolcano».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Мы выполнили секвенирование РНК (РНКсек) образцов спермы, полученных до и после вакцинации (n=6) или контрольных образцов, взятых с таким же временным интервалом (n=4). Всего было получено 10 РНКсек профилей, статистика картирования представлена в **табл. 1**.

Далее был проведен кластерный анализ исследуемых образцов. Для этого были логарифмированы нормализованные количества прочтений генов при помощи программного обеспечения DESeq2. Полученная дендрограмма показана на **рис. 1**. Все пары образцов до/после сгруппированы вместе, за исключением двух вакцинированных пациентов: 39 и 46.

Также был выполнен анализ главных компонент (PCA) для данных генной экспрессии. Полученные результаты указывают на то, что расстояние между

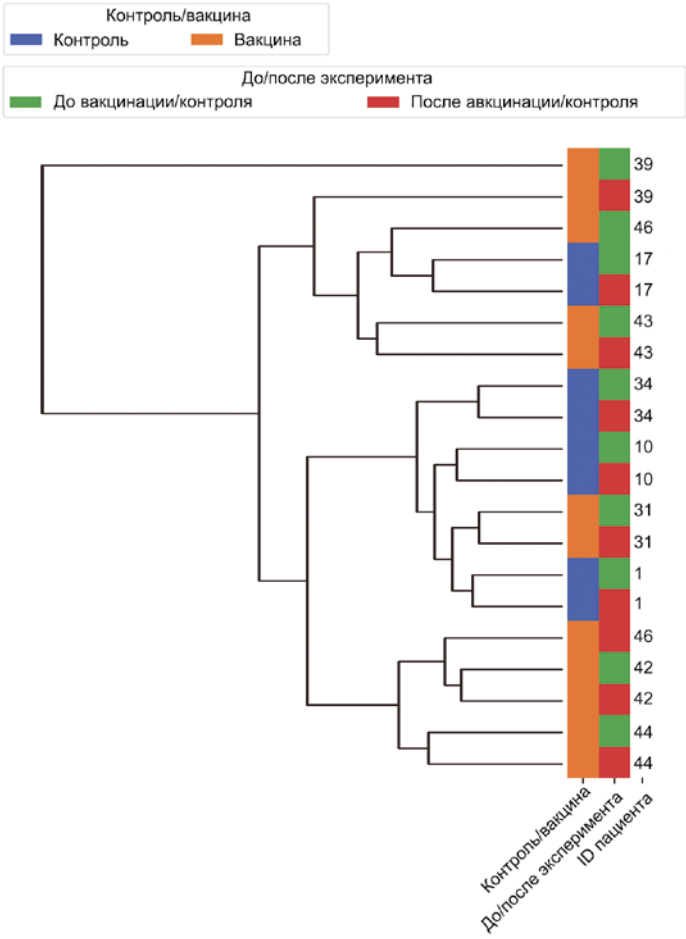


Рис. 1. **Кластерный анализ логарифмированных значений нормализованной генной экспрессии. Образцы «до» и «после» показаны зеленым и красным цветом соответственно.**

Fig. 1. **Cluster analysis of logarithmic values of normalized gene expression. The "before" and "after" samples are shown in green and red, respectively.**

образцами, полученными до и после вакцинации, в среднем выше, чем в контрольной группе **(рис. 2)**, что соответствует с кластерному анализу.

На следующем этапе исследования был выполнен парный анализ дифференциальной экспрессии генов между образцами, полученными до и после вакцинации. В образцах, полученных после вакцинации, выявлено 13 статистически значимых дифференциальных генов с повышенной экспрессией: C2orf16, FAM153A, LINC01095, PRSS37, LINC01921, SPATA31D5P, DAB1-AS1, DDX4, MIR7515HG, CEP152, ENAM, FAM186A, SORCS3-AS1 **(рис. 3)**. Не было выявлено статистически значимых терминов генной онтологии (GO), связанных с указанным набором генов. Также не было выявлено генов, экспрессия которых была бы значимо снижена после проведения вакцинации.

Далее был проведен анализ дифференциальной экспрессии между контрольными образцами, взятыми с аналогичным временным интервалом. Статистически значимых дифференциально экспрессирующихся генов в результате данного анализа выявлено не было **(рис. 4)**.

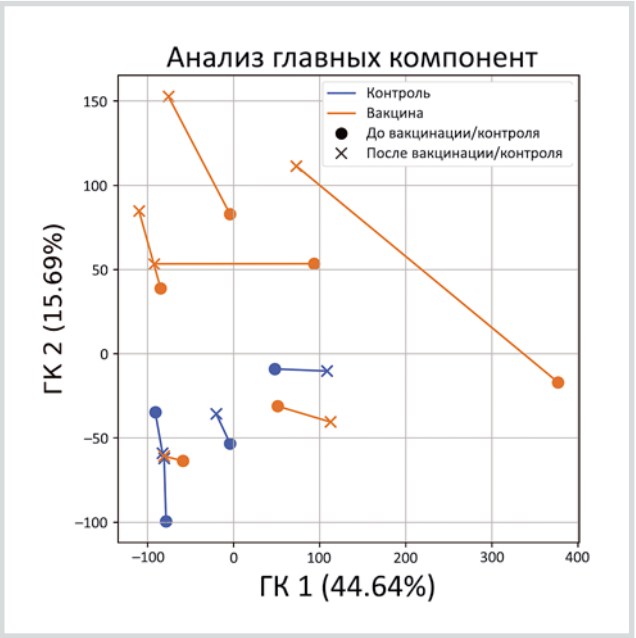


Рис. 2. **Анализ главных компонент для логарифмированных значений нормализованной генной экспрессии. Пробы «до» и «после» соединяются линией для каждого пациента. Образцы группы контроля и мужчин, вакцинированных от COVID-19, показаны синим и оранжевым цветом соответственно.**

Fig. 2. **Principal component analysis for logarithmic values of normalized gene expression. The "before" and "after" samples are connected by a line for each patient. Samples from the control group and men vaccinated against COVID-19 are shown in blue and orange, respectively.**

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании был проведен сравнительный анализ образцов эякулята двух исследуемых групп мужчин репродуктивного возраста на уровне экспрессии генов. В исследуемой группе образцы эякулята были получены до вакцинации и через 75 дней после введения второго компонента вакцины, в группе сравнения образцы эякулята были получены с аналогичным временным интервалом. Не было обнаружено статистически значимо дифференциально экспрессирующихся генов в образцах эякулята мужчин группы сравнения. В то же время в результате сравнительного анализа образцов эякулята, полученных до и после вакцинации, было выявлено 13 генов, экспрессия которых достоверно повышена в образцах эякулята, полученных после вакцинации. Согласно базе данных Gene от NCBI и проекту Атлас Протеома Человека (HPA, DOI: 10.1074/mcp.M113.035600) 9 из данных 13 генов экспрессируются исключительно в семенниках: LINC01095, PRSS37, LINC01921, SPATA31D5P, DAB1-AS1, DDX4, MIR7515HG, SORCS3-AS1, FAM186A, а экспрессия генов FAM153A и CEP152 повышена в семенниках и ряде других тканей. Два гена из вышеуказанных кодируют длинные некодирующие РНК (LINC01095, LINC01921), 1 ген — микроРНК (MIR7515HG), 1 — псевдоген (SPATA31D5P), 2 — антисмысловую РНК (DAB1-AS1, SORCS3-AS1), 5 генов являются белок-кодирующими (PRSS37, DDX4, FAM153A, CEP152, FAM186A). Ген CEP152 кодирует центросомный белок [5], а функция генов FAM153A и FAM186A неизвестна. Ген DDX4 кодирует хеликазу, и ранее было показано, что метилирование данного гена (а, следовательно, и его пониженная экспрессия) остановкой созревания сперматозоидов [6]. Ген PRSS37, в свою очередь, кодирует сериновую протеазу, низкий уровень которой в образце эякулята по данным литературы ассоциирован с идиопатическим мужским бесплодием [7].

В ранее проведенном исследовании мы выявили, что в образцах эякулята, полученных после перенесенного COVID-19, снижена экспрессия митохондриальных генов и изменен уровень активации сигнальных путей Toll-подобных рецепторов [8]. Это потенциально может приводить к нарушению энергетического обмена в сперматозоидах и снижению их подвижности после перенесенного COVID-19. В данной же работе мы продемонстрировали результаты по повышению экспрессии 13 генов в образцах эякулята, полученных после проведения вакцинации от COVID-19. Интересно отметить, что по данным литературы сниженная экспрессия двух генов из вышеуказанных (DDX4 и PRSS37) ассоциирована с идиопатическим мужским бесплодием.

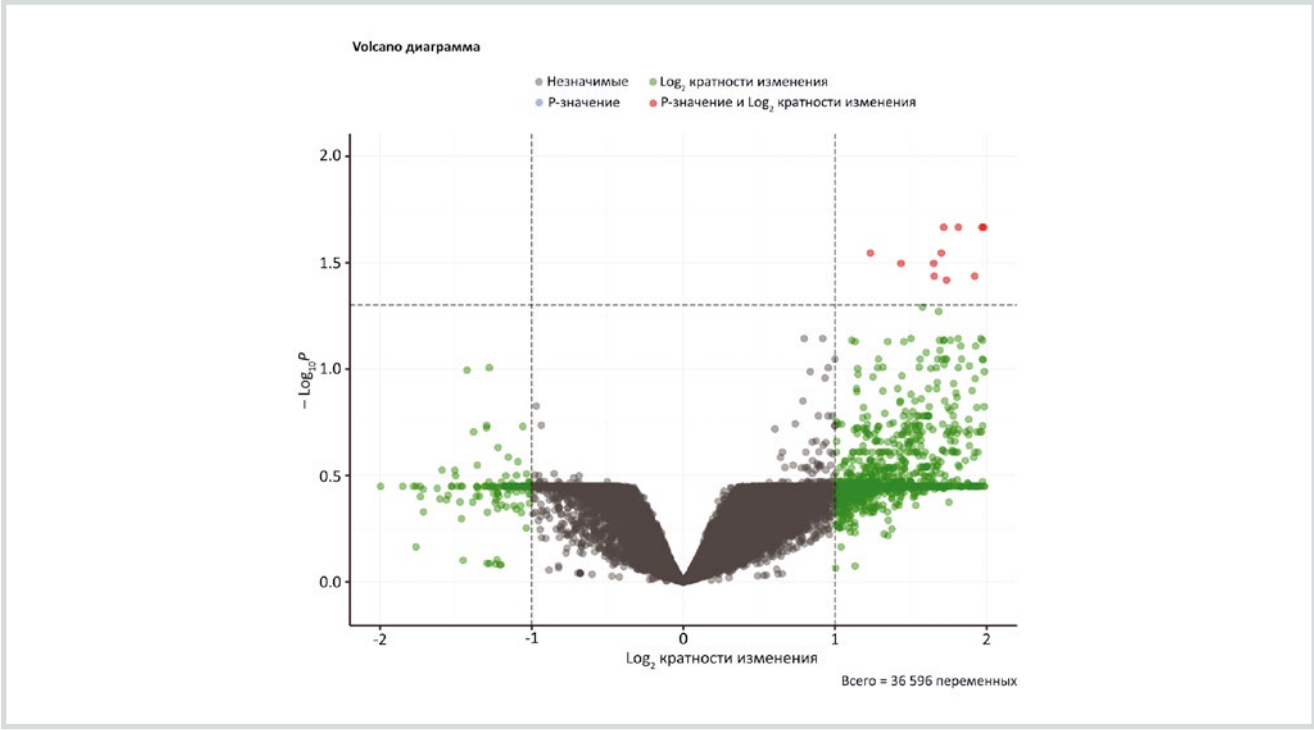


Рис. 3. **Распределение дифференциальных генов по логарифму кратности изменения и логарифму *p*-значения между образцами пациентов 31, 39, 42, 43, 44 и 46, полученными до и после вакцинации. Порог FDR-корректированного *p*-значения — 0,05. Порог для модуля двоичного логарифма кратности изменения — 1.**

Fig. 3. **Distribution of differential genes by logarithm of multiplicity of change and logarithm of *p*-value between patient samples 31, 39, 42, 43, 44, and 46 obtained before and after vaccination. The FDR-corrected *p*-value threshold is 0.05. The threshold for the modulus of binary logarithm of multiplicity of change is 1.**

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительный анализ образцов эякулята, полученных до вакцинации против COVID-19 векторной вакциной «Гам-КОВИД-Вак» («Спутник-V») и через 75 дней после введения второго компонента вакцины не выявил статистически значимых изменений в функционировании внутриклеточных молекулярных путей. Полученные данные позволяют предположить отсутствие негативного воздействия указанной вакцины на молекулярно-генетические характеристики сперматозоидов у мужчин репродуктивного возраста.

Для формирования финальных выводов об отдаленных последствиях вакцинации против COVID-19 на репродуктивное здоровье мужчин необходимо проведение дальнейших масштабных клинических исследований. Но полученные на данный момент результаты подтверждают безопасность вакцины «Гам-КОВИД-Вак» («Спутник-V») и подчеркивают необходимость вакцинации, которая остается единственным эффективным методом профилактики новой коронавирусной инфекции COVID-19. Таким образом, следует рекомендовать вакцинацию против COVID-19 мужчинам репродуктивного возраста для нивелирования вероятности неблагоприятных последствий инфекции, включающих ухудшение параметров эякулята, и в целом влияния COVID-19 на наступление и течение беременности.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Joint Statement Regarding COVID-19 Vaccine in Men Desiring Fertility from the Society for Male Reproduction and Urology (SMRU) and the Society for the Study of Male Reproduction (SSMR). January 9, 2021. https://ssmr.org/news/statement-from-ssmr-about-covid-19-vaccine.aspx
2. Myriam Safrai, Benjamin Reubinoff, Assaf Ben-Meir. BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine does not impair sperm parameters. medRxiv preprint. May 3, 2021. https://doi.org/10.1101/2021.04.30.21255690
3. Gonzalez DC, Nassau DE, Khodamoradi K, Ibrahim E, Blachman-Braun R, Ory J, Ramasamy R. Sperm Parameters Before and After COVID-19 mRNA Vaccination. *JAMA*. 2021 Jul 20;326(3): 273-274. https://doi.org/10.1001/jama.2021.9976
4. Елагин В.В., Адамян Л.В., Вечорко В.И., Дорошенко Д.А., Дашко А.А., Филиппов О.С., Степанян А.А., Медведева И.В. Вакцинация против COVID-19 и репродуктивное здоровье мужчин (предварительные данные). *Проблемы репродукции*. 2021;27(4):.

Elagin VV, Adamyan LV, Vechorko VI, Doroshenko DA, Dashko AA, Filippov OS, Stepanian AA, Medvedeva IV. COVID-19 vaccine and male reproductive health (preliminary data). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2021;27(4):. https://doi.org/10.17116/repro2021270410

5. Guernsey DL, Jiang H, Hussin J, Arnold M, Bouyakdan K, Perry S, Babineau-Sturk T, Beis J, Dumas N, Evans SC, Ferguson M, Matsuoka M, Macgillivray C, Nightingale M, Patry L, Rideout AL, Thomas A, Orr A, Hoffmann I, Michaud JL, Awadalla P, Meek DC, Ludman M, Samuels ME. Mutations in centrosomal protein CEP152 in primary microcephaly families linked to MCPH4. *Am J Hum Genet*. 2010 Jul 9;87(1):40-51. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.06.003
6. Sugimoto K, Koh E, Sin HS, Maeda Y, Narimoto K, Izumi K, Kobori Y, Kitamura E, Nagase H, Yoshida A, Namiki M. Tissue-specific differentially methylated regions of the human VASA gene are potentially associated with maturation arrest phenotype in the testis. *J Hum Genet*. 2009 Aug;54(8):450-6. https://doi.org/10.1038/jhg.2009.59
7. Liu J, Shen C, Fan W, Chen Y, Zhang A, Feng Y, Li Z, Kuang Y, Wang Z. Low levels of PRSS37 protein in sperm are associated with many cases of unexplained male infertility. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2016 Nov;48(11):1058-1065. https://doi.org/10.1093/abbs/gmw096.
8. Adamyan L, Elagin V, Vechorko V, Stepanian A, Dashko A, Doroshenko D, Aznaurova Y, Sorokin M, Suntsova M, Garazha A, Buzdin A. COVID-19 — associated inhibition of energy accumulation pathways in human semen samples. *F&S Science* (2021). https://doi.org/10.1016/j.xfss.2021.07.004

Поступила 10.08.2021
Received 10.08.2021
Принята к печати 11.08.2021
Accepted 11.08.2021

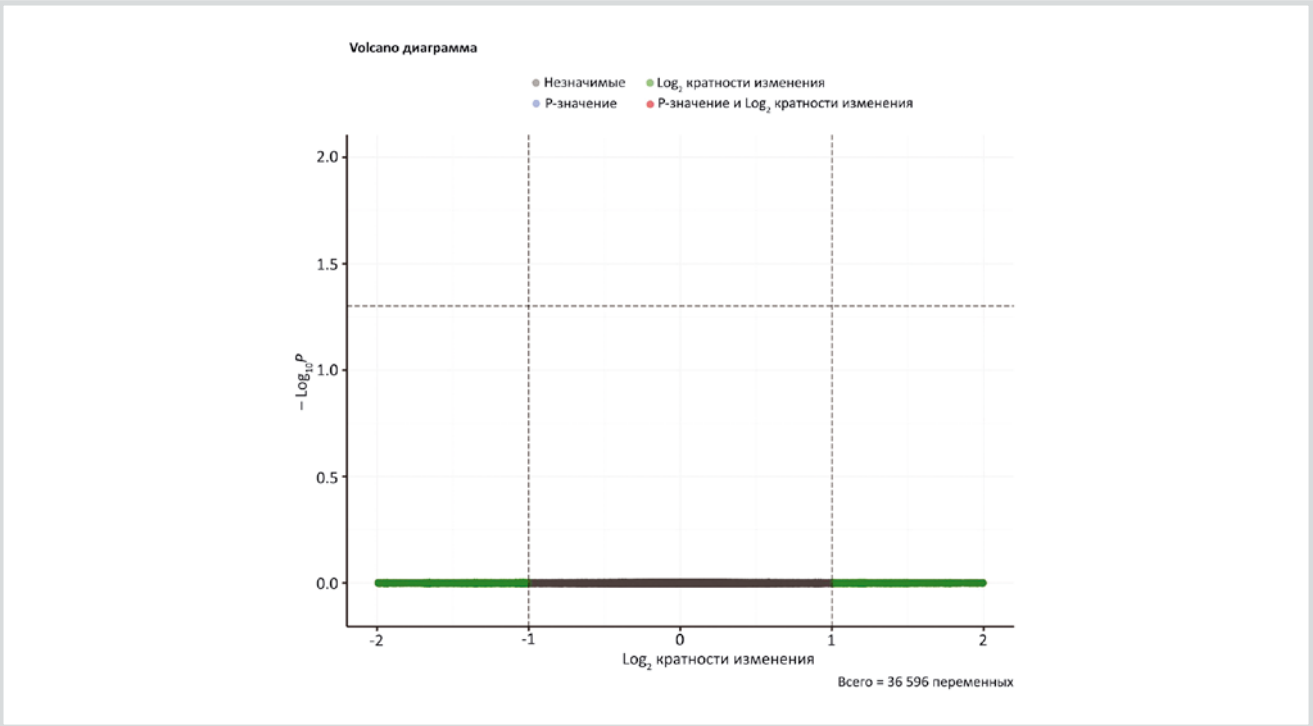


Рис. 4. **Распределение дифференциальных генов по логарифму кратности изменения и логарифму *p*-значения между образцами пациентов 1, 10, 17 и 34, полученными для контрольных образцов, взятых с тем же временным интервалом, что и для вакцинированных пациентов. Порог FDR-корректированного *p*-значения — 0,05. Порог для модуля двоичного логарифма кратности изменения — 1.**

Fig. 4. **Distribution of differential genes by logarithm of fold change and logarithm of *p*-value between patient samples 1, 10, 17, and 34, obtained for control samples taken at the same time interval as the vaccinated patients. The FDR-corrected *p*-value threshold is 0.05. The threshold for the modulus of binary logarithm of multiplicity of change is 1.**