

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ МЕДИЦИНЫ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

БЕРОЕВА МОНИКА РАМАЗОВНА

**ВЛИЯНИЕ COVID-19 НА РЕПРОДУКТИВНУЮ И ЭРЕКТИЛЬНУЮ
ФУНКЦИИ У МОЛОДЫХ МУЖЧИН**

3.1.19. Эндокринология (медицинские науки)

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор

Мкртумян Ашот Мусаелович

Москва - 2025

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Эпидемиологическая характеристика новой коронавирусной инфекции .	13
1.2. Этиология, патогенез, патоморфология COVID-19.....	15
1.3. Взаимовлияние COVID-19 и ожирения.....	17
1.4. Демографическая ситуация стран	21
1.5. Проблемы бесплодия.....	24
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	31
2.1. Дизайн исследования	31
2.2. Скрининг	34
2.3. Лабораторная диагностика	38
2.4. Исследование эякулята.....	39
2.5. Ультразвуковое исследование предстательной железы	40
2.6. Компьютерная томография органов грудной клетки пациентов	40
2.7. Патологоанатомическое исследование биоптата тестикул больного, умершего от COVID-19.....	40
2.8. Оценка репрезентативности и статистический анализ результатов исследования	41
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	42
3.1. Результаты лабораторных анализов пациентов с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией.....	42
3.2. Изучение гормонального статуса исследуемых	44
3.3. Эректильная функция мужчин	48
3.4. Морфологическое состояние эякулята.....	49
3.5. Ультразвуковое исследование предстательной железы у мужчин основной и контрольной группах.....	52
3.6. Данные компьютерной томографии органов грудной клетки у зараженных мужчин	52
3.7. Морфология биоптата тестикул больного, умершего от новой коронавирусной инфекции COVID-19	53
3.7.1 Клинический случай	53
3.7.2. Морфология биоптата тестикул больного, умершего от новой коронавирусной инфекции COVID-19	54

3.8. Результаты заместительной терапии тестостероном	55
3.8.1 Уровень тестостерона.....	55
3.8.2. Эректильная функция после применения заместительной терапии тестостероном.....	56
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	58
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	73
ВЫВОДЫ.....	74
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	75
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	76
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ	77
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	80
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	109
Приложение А. Информация для пациента	109
Приложение Б. Информированное согласие пациентов	112
Приложение В. Анкета анамнеза жизни участника научного исследования..	114
Приложение Г. Анкета участника научного исследования для оценки антропометрии и гемодинамических показателей.....	115
Приложение Д. Опросник по оценке эректильной функции (МИЭФ-5)	116

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

За последние годы широко освещается проблема репродуктивного здоровья населения, поскольку выступает значимым показателем демографического статуса страны [233]. Рассматриваются различные отрицательные факторы, влияющие на демографию населения. Повышенное внимание уделяется мужскому здоровью, так как здоровье мужчины является немаловажным фактором детородности населения, повышения демографии, оборонного и трудового потенциала страны [30]. В настоящее время активно изучаются проблемы бесплодия. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) бесплодие - это отсутствие наступления беременности при регулярной половой активности на протяжении 12 месяцев без применения методов контрацепции [224]. Согласно статистическим данным, неуклонно растет процент бездетных пар, к примеру, в Соединенных Штатах Америки (США) бесплодием страдают 15% супружеских пар, в Европе - 10%, в России около 19,6% [218]. Известно, что на долю бесплодных пар приходится нарушения не только женской репродуктивной системы, но и в 40-60% случаев выявлены нарушения мужской фертильности, что является довольно высоким процентом. Исследователи отмечают ухудшения параметров спермограммы: вдвое снизились качественные и количественные показатели спермы, увеличились патологические формы в эякуляте, что связано с ростом андрологических расстройств у мужчин репродуктивного возраста [1616, 34, 144, 171]. Негативно на патогенез мужского бесплодия влияют различные факторы внешней и внутренней среды: социально-экономические условия, стрессовые факторы, вредные привычки, генетические заболевания, наличие избыточного веса и ожирения, сахарного диабета, инфекционно-воспалительные процессы, к примеру, на фоне бактериальных и вирусных инфекций, воздействующие на мужскую сексуальную и репродуктивную функции [88, 127]. Для правильного процесса сперматогенеза, необходимо достаточное количество окислительных метаболитов, но при избытке прооксидантов формируются свободные радикалы, в связи с чем возникает повреждение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) сперматозоидов и их

апоптоз, ухудшается картина спермограммы, что в дальнейшем ведет к развитию мужского бесплодия [92, 151, 215]. Известно, что в период инфекционно-воспалительного процесса на фоне вирусных инфекций, в том числе и у больных с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией, возникает окислительный стресс, при котором отмечается переизбыток активных форм кислорода, негативно влияющие на качество спермы у мужчин [232]. Вспышка новой коронавирусной инфекции прилась на декабрь 2019 года в Китае и быстро распространилась по всему миру, вызвав глобальную пандемию человечества [36, 40]. По данным различных источников литературы, COVID-19 поражает не только дыхательную, но и половую систему, в особенности у мужчин. При заражении COVID-19, вирус проникает через рецепторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ-2) в клетки тестикул, вызывает нарушение эндотелиальной функции на фоне окислительного стресса, гиперпродукции цитокинов, приводящие к нарушению эректильной и репродуктивной функции, что имеет важное значение для качества жизни и долголетия мужчин [35, 59].

Степень разработанности темы исследования

Проблемам оценки влияния новой коронавирусной инфекции на репродуктивную и эректильную функции у мужчин посвящено значительное количество научных публикаций, среди них можно отметить и отечественные источники. В научной публикации проведен теоретический анализ возможного влияния новой коронавирусной инфекции на репродуктивное здоровье мужчин по данным ограниченного количества исследований, содержащие противоречивую информацию. В публикации описывают проникновение COVID-19 в клетку хозяина через рецепторы к ангиотензинпревращающемуся ферменту 2 (АПФ 2), присутствующий не только в альвеолярных клетках, но и в клетках ткани яичка, с высокой экспрессией в клетках Лейдига и Сертоли, приводя к патологическим изменениям в мужском здоровье. Кроме того, у 19% мужчин имелись жалобы на боли в яичке, по данным некоторых исследований. Однако, в других работах, имеются данные об отсутствии COVID-19 в сперме и в яичках инфицированных мужчин [Попова А.Ю. и соавт., 2020]. Поэтому необходимы дальнейшие

крупномасштабные исследования по влиянию новой коронавирусной инфекции у мужчин. Интересные результаты были продемонстрированы в исследовании Мельникова И. А. и соавт., где сравнивались показатели спермограммы 73 мужчин до и после карантина, связанного с COVID-19. Сравнительный анализ показал, что в группах до карантина у мужчин отмечалась нормоспермия при отрицательном тесте на COVID-19, однако в группе после карантина на фоне положительного результата на иммуноглобулин G к COVID-19 у мужчин были выявлены нарушения параметров эякулята [Мельников И.А. и соавт., 2021]. В ретроспективном исследовании проведен анализ половых гормонов (лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), тестостерон) у 81 мужчины в возрасте 20-54 лет, в период болезни COVID-19 и у 100 здоровых мужчин, соответствующего возраста. В ходе анализа результатов исследования были выявлены нарушения уровня половых гормонов (снижение уровня тестостерона, соотношения Т/ЛГ) у мужчин в период заболевания новой коронавирусной инфекцией. В исследовании продемонстрировано негативное влияние COVID-19 на половые гормоны у мужчин [Ma L. et al, 2020]. В научной публикации выполнен анализ различных литературных источников, в которых описывают о возможных механизмах влияния COVID-19 на сексуальное и репродуктивное здоровье мужчин, а также возможности восстановления гипогонадизма, на фоне перенесенного COVID-19, путем применения ингибиторов фосфодиэстеразы-5. Повреждение тестикул при COVID-19 может вызвать гипогонадизм, о чем свидетельствует снижение соотношения тестостерона к ЛГ у мужчин с новой коронавирусной инфекцией. Также имеются посмертные исследования ткани тестикул у 12 мужчин с COVID-19, где было выявлено снижение клеток Лейдига, отек и воспаление в интерстициальной ткани. В исследовании итальянских коллег было отмечено развитие гипергонадотропного гипогонадизма у мужчин после начала заболевания COVID-19 [Sansone A. , 2021]. В связи с имеющимися данными, необходимо проведение дальнейших исследований по оценке негативного влияния новой коронавирусной инфекции у мужчин и путей решения проблем, направленных на восстановление мужского

здоровья. В работе Patel P. et al проанализированы многочисленные научные публикации, описывающие влияние новой коронавирусной инфекции на мужское здоровье и репродуктивную функцию у мужчин. Описываются механизмы проникновения COVID-19 в клетку хозяина, уязвимость мужской популяции к вирусу и его влияние на репродуктивную и эректильную функции. Имеются противоречивые данные о долгосрочном негативном воздействии COVID-19 на мужскую половую систему, что требует проведения дальнейших исследований в мужской популяции на долгие годы [Patel P. et al, 2021]. Для окончательного подтверждения негативного влияния новой коронавирусной инфекции на репродуктивный потенциал мужчин с морфологическими изменениями в тестикулярной ткани необходимо проведение дальнейших крупномасштабных исследований, которые включали бы еще больший объем выборки. Таким образом проведение научных исследований с целью выявления последствий перенесенного COVID-19 на репродуктивную и эректильную функции у мужчин является актуальной задачей. В нашем исследовании планируется выявление распространенности гипогонадизма, нарушений параметров эякулята, частоту эректильных дисфункций в период болезни COVID-19 у молодых мужчин репродуктивного возраста, а также через 12 недель после выздоровления. И оценить эффективность заместительной терапии тестостероном у мужчин с гипогонадизмом, развившемся вследствие перенесенной новой коронавирусной инфекции.

С учетом вышеперечисленных актуальных вопросов сформированы цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования

Выявление ранних признаков нарушений репродуктивной и эректильной функции у мужчин молодого возраста на фоне COVID-19 для своевременной коррекции гипогонадизма.

Задачи исследования

1. Установить частоту эректильной дисфункции, ассоциированной с коронавирусной инфекцией COVID-19 у мужчин 20-45 лет.

2. Изучить распространенность гипогонадизма среди мужчин репродуктивного возраста, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

3. Определить особенности эякулята молодых мужчин, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19.

4. Оценить эффективность заместительной терапии тестостероном трансдермальной формы у молодых мужчин, перенесших COVID-19 с развитием гипогонадизма.

Объект и предмет исследования

Объект исследования – мужчины в возрасте 20-45 лет, перенесшие новую коронавирусную инфекцию. Предмет исследования – анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные результаты, отражающие негативное влияние COVID-19 на сексуальную и репродуктивную функции у мужчин.

Научная новизна исследования

Впервые в научно-квалификационной работе проведено исследование эректильной и репродуктивной функции у мужчин репродуктивного возраста (20-45) лет на фоне перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Впервые продемонстрированы гистологические изменения в тестикулярной ткани умершего больного репродуктивного возраста от COVID-19: деструкция канальцев, набухание клеток Сертоли, снижение клеток Лейдига.

Установлена ассоциация отношений между значительными изменениями показателей тестостерона в крови, параметров эякулята у мужчин, перенесших COVID-19.

Впервые проведена оценка терапевтических доз заместительной терапии тестостероном трансдермальной формы у мужчин с гипогонадизмом на фоне перенесенного COVID-19.

Теоретическая и практическая значимость

Решена научная задача по выявлению распространенности гипогонадизма среди мужчин репродуктивного возраста с перенесенной новой коронавирусной

инфекцией, а также развитие эректильной дисфункции у молодых мужчин на фоне COVID-19. В ходе научной работы выявлены нарушения качественных и количественных характеристик эякулята у мужчин детородного возраста после перенесенного COVID-19. Получены данные о высокой репрезентативности и достоверности результатов исследования, что будет способствовать раннему выявлению серьезных нарушений в мужской репродуктивной системе.

Доказана научная концепция о восстановлении уровня тестостерона и эректильной функции после назначения заместительной терапии тестостероном трансдермальной формы. Полученные результаты исследования позволяют рекомендовать применение заместительной терапии тестостероном трансдермальной формы в рутинной практике врача пациентам с гипогонадизмом после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Полученные результаты позволяют привлечь большее внимание к необходимости ранней диагностики и лечения нарушений со стороны мужской репродуктивной системы после перенесенного COVID-19.

Методология и методы исследования

Работа представляет собой проспективное когортное открытое исследование. Обследованы молодые мужчины репродуктивного возраста 20-45 лет. Изучены анамнез жизни и семейный статус, антропометрические данные, сопутствующие заболевания у участников исследования. Проведен лабораторный анализ крови исследуемых, выявлено снижение уровня тестостерона в группе с перенесенной коронавирусной инфекцией и даже через 12 недель после выздоровления. Было проведено патоморфологическое исследование биоптата тестикул умершего больного от COVID-19. Исходя из полученных данных, определена стратегия диагностики и улучшения качества оказания медицинской помощи для восстановления сексуальной и фертильной функции у мужчин с перенесенной COVID-19. При расчетах использованы статистические методы для подтверждения достоверности полученных результатов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Установлено, что у мужчин детородного возраста, перенесших COVID-19, наблюдается снижение уровня тестостерона, формирование гипогонадизма с эректильной дисфункцией.

2. Выявлено ухудшение параметров эякулята у молодых мужчин 20-45 лет, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационной работы основывается на комплексности проведенных клинических, лабораторных и инструментальных исследований, на достаточном объеме выборки и статистического анализа данных, на создании выборки участников исследования для лабораторных и инструментальных этапов работы на основе принципов доказательной медицины.

Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике при ФГБОУ ВО «РосУниМед» Минздрава России от 25.07.24 протокол № 07-24. Тема диссертации утверждена заседанием Ученого Совета НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «РосУниМед» Минздрава России (протокол №1 от 28 августа 2024 года).

Официальная апробация диссертационной работы проведена на заседании кафедры эндокринологии НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (протокол № 12/24 от 09.09.2024 г.).

Основные положения диссертационной работы доложены, обсуждены и одобрены на 18-ом Национальном конгрессе терапевтов в г. Москве 20.11.2023 – 22.11.2023 и IX Общероссийском конгрессе «Репродуктивный потенциал России: казанские чтения-2024» в г. Казани 18.04.2024 – 20.04.24.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автор в период с 9 августа 2020 года по 29 декабря 2022 года работала врачом-консультантом эндокринологом, а также лечащим врачом пациентов со среднетяжелым и тяжелым течениями COVID-19 в инфекционном отделении ГБУЗ «Республиканского многопрофильного медицинского центра» г. Цхинвал. Обследовала пациентов с проведением соответствующего обследования на фоне

новой коронавирусной инфекции и через 12 недель после выздоровления и применения заместительной терапии тестостероном. Планировала и реализовывала все этапы работы: сбор материала, систематизация, статистическая обработка полученных данных, анализ результатов исследования. Автором проведен анализ полученных результатов, что позволило сделать обоснованные выводы и представить практические рекомендации по результатам выполненной работы.

Указом Президента Республики Южная Осетия № 168 от 17 июня 2021 года автор награждена медалью «За борьбу с пандемией COVID-19».

Внедрение результатов диссертационной работы

Основные положения, выводы и практические рекомендации внедрены в клиническую работу отделения эндокринологии ГБУЗ «РММЦ» г. Цхинвал (акт внедрения от 03.06.2024 г.). Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедре эндокринологии ФГБОУ ВО «Российского Университета Медицины» Минздрава России (акт внедрения от 26.06.2024 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки) и направлениям исследования: п. 4. «Развитие представлений об этиологии и патогенезе заболеваний эндокринной системы, метаболических заболеваний и состояний на основе системного анализа, фундаментальных и прикладных исследований» и п. 5 «Разработка научных, методологических и клинических подходов в диагностике заболеваний эндокринной системы с использованием современных клинических, лабораторных, инструментальных, других методов исследования и современных технологий».

Публикации

По теме диссертации опубликовано всего 4 печатных работ, все научные труды - в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) Минобрнауки России; в том числе 1 статья в научном издании, включенное в международную базу данных SCOPUS.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 117 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и обсуждения результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций, перспективы дальнейшей разработки темы, списка используемых сокращений, списка литературы, включающего 257 публикаций отечественной и зарубежной литературы, также приложений. Диссертация иллюстрирована 13 таблицами, 7 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиологическая характеристика новой коронавирусной инфекции

Коронавирусы относятся к семейству положительных одноцепочечных оболочечных РНК-содержащих вирусов, диаметром от 60 до 140 нм и принадлежат отряду Nidovirales. Они склонны к быстрой мутации и рекомбинации, поражающие как животных, так и человека. Свое название вирус получил ввиду внешнего сходства его шиповидных отростков с внешней частью солнечной атмосферы - «солнечной короной». Шиповидный S-белок располагается в оболочке вируса и является тримерным остроконечным гликопротеином, состоящим из эктодомена, который имеет рецептор-связывающую субъединицу S1, содержащая два домена: N- и С-терминальный домен, и мембраносвязанную субъединицу S2; домена мембранного якоря и короткого внутриклеточного хвоста [11]. Структура коронавируса изображена на рисунке 1.

Коронавирус

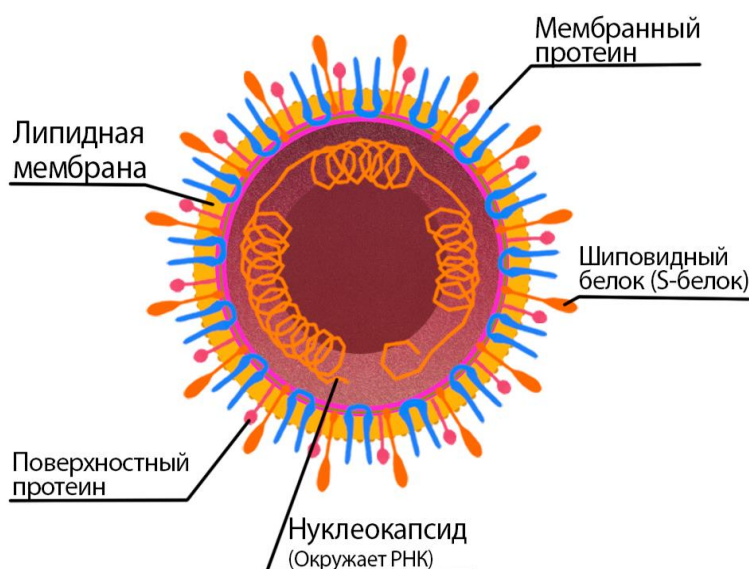


Рисунок 1 – Структура коронавируса

Впервые коронавирусы, которые были выделены от больного острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ), описаны в 1966 году Tyrell и Вупое [67, 87, 128]. В 2002 году провинцию Гуандун Китая охватила эпидемия, вызванная новой коронавирусной инфекцией, унесшая жизни 774 жителям. В 2012 году в Саудовской Аравии была зафиксирована вспышка коронавируса, связанная с ближневосточным респираторным синдромом, которая привела к вспышке и гибели 858 человек. Китайская Народная Республика (КНР) в г. Ухань провинции Хубэй в декабре 2019 года столкнулась со вспышкой новой коронавирусной инфекции, которая быстротечно вызвала пандемию по всему миру, охватив более 180 стран и создав глобальную проблему для здравоохранения. Вирус получил официальное название Всемирной организацией здравоохранения 11 февраля 2020 года - COVID-19 [71, 192192, 234]. Существует четыре рода коронавирусов: Alfa-, Beta-, Gamma- и Deltacoronavirus. Распространение коронавируса происходит воздушно-контактным, воздушно-пылевым, контактно-бытовым путями, не исключается фекально-оральный механизм передачи [8]. Источник инфекции - инфицированный человек в инкубационном периоде, составляющем от 2 до 14 дней, также при бессимптомном носительстве. Выделение вируса составляет в среднем 12 дней, при тяжелом течении более 14 дней. Передается новая коронавирусная инфекция при чихании, разговоре, кашле на расстоянии с вирусоносителем менее 1,5-2 метров, а также через любые поверхности, предметы, обсемененные вирусом. Подвержены заражению вирусом дети, молодые и пожилые люди. Более неблагоприятное течение заболевания отмечается у лиц старше 65 лет, которые имеют хронические заболевания такие как сахарный диабет, ожирение сердечно-сосудистые, онкологические, бронхо-легочные заболевания [37, 156, 179, 231].

COVID-19 включен в перечень заболеваний, который представляет опасность для окружающих и относится ко второй группе патогенности (постановление Правительства Российской Федерации от 31 января 2020 года № 66) [64]. Больной человек может заразить 3-5 окружающих его людей, тогда как болеющие гриппом заражают 1-2 человек [236].

1.2. Этиология, патогенез, патоморфология COVID-19

COVID-19 является острым вирусным респираторным заболеванием, вызванным РНК-содержащим вирусом рода Betacoronavirus семейства Coronaviridae. Вирус, поражающий органы дыхания, а также другие органы и системы (центральная нервная система, печень, почки, миокард, желудочно-кишечный тракт, эндокринная и иммунная системы), вызывает двустороннюю вирусную пневмонию и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) у 3-4% больных и развитие сепсиса, гиперкоагуляционный синдром с тромбозами. Коронавирус проникает в клетку-хозяина через рецепторы к ангиотензинпревращающему ферменту 2, который является трансмембранным белком I типа. Сами рецепторы расположены на клетках слюнных желез, дыхательных путей, легочной ткани, сердца, головного мозга, надпочечниках, почках, мочевого пузыря и тонкого кишечника и др. Около 80% этих рецепторов расположены на поверхности альвеолярных эпителиальных клеток и сердечно-сосудистых эндотелиальных клеток [32]. При патологоанатомическом вскрытии ткань легкого полнокровна, уплотнена, увеличена в объеме и массе, в ветвях легочных вен встречаются кровоизлияния, обтурирующие тромбы, геморрагические инфаркты [32, 185, 220, 226, 251]. В 2020 году были опубликованы данные китайских коллег, в котором у пациентов с COVID-19 выявлены ишемическая болезнь сердца (ИБС) в 10% случаев, повышенный уровень кардиоспецифического тропонина в 20%, цереброваскулярная болезнь в 5% случаев, сердечная недостаточность в 4%, смертельный исход составил 13% случаев [31, 209, 213].

При заражении коронавирусом в верхних и нижних дыхательных путях повреждаются эпителиальные и эндотелиальные компоненты аэрогематического барьера легочной ткани. Вследствии этого эпителиальные клетки продуцируют избыточное количество ряда цитокинов (интерлейкин-2 (IL2), интерлейкин-7 (IL7), интерлейкин-10 (IL10), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (GCSF), моноцитарный хемоаттракционный белок 1 (MCP1), макрофагальный воспалительный белок 1-альфа (MIP1A), фактор некроза опухоли альфа (TNF- α)),

затем идет присоединение нейтрофилов и макрофагов, происходит инфильтрация клеток, запускается «цитокиновый шторм». В дальнейшем продуцируются в избыточном количестве активные формы кислорода и оксида азота, повреждающие альвеолярно-капиллярный барьер, а активные макрофаги приводят к апоптозу эпителиальных клеток [95, 214]. Данное состояние может привести к концу первой недели заболевания к пневмонии с дыхательной недостаточностью и летальному исходу [217].

Согласно источникам литературы, лица мужского пола более уязвимы к COVID-19 и среди них отмечается наиболее высокая летальность по сравнению с женщинами [117]. Обнаружено, что у мужчин новая коронавирусная инфекция влияет на фертильную функцию путем экспрессии вирусного шиповидного (spike) S-белка к рецепторам АПФ-2, которые в наибольшем количестве содержатся в семенниках, а также в клетках Сертоли, Лейдига и сперматогониях [9, 241, 256]. Важную роль в распознавании рецептора АПФ-2 играет С-терминальный домен вируса [10, 239]. Вирус COVID-19 связывается с рецептором АПФ-2, проникает в клетку, с помощью трансмембранной сериновой протеазы (TMPRSS2), содержащейся в сперматогониях и сперматидах, в результате происходит праймирование и расщепление S-белка, в дальнейшем - эндоцитоз и внедрение генома вируса в клетку-хозяина [84, 191, 203, 250]. В результате возникает эндотелиальная дисфункция тестикулярной ткани, приводящая к субклиническому гипогонадизму и нарушению эректильной и репродуктивной функции у мужчин [204, 247]. Сцепление COVID-19 с рецептором АПФ-2 в клетке-хозяина изображено на рисунке 2.

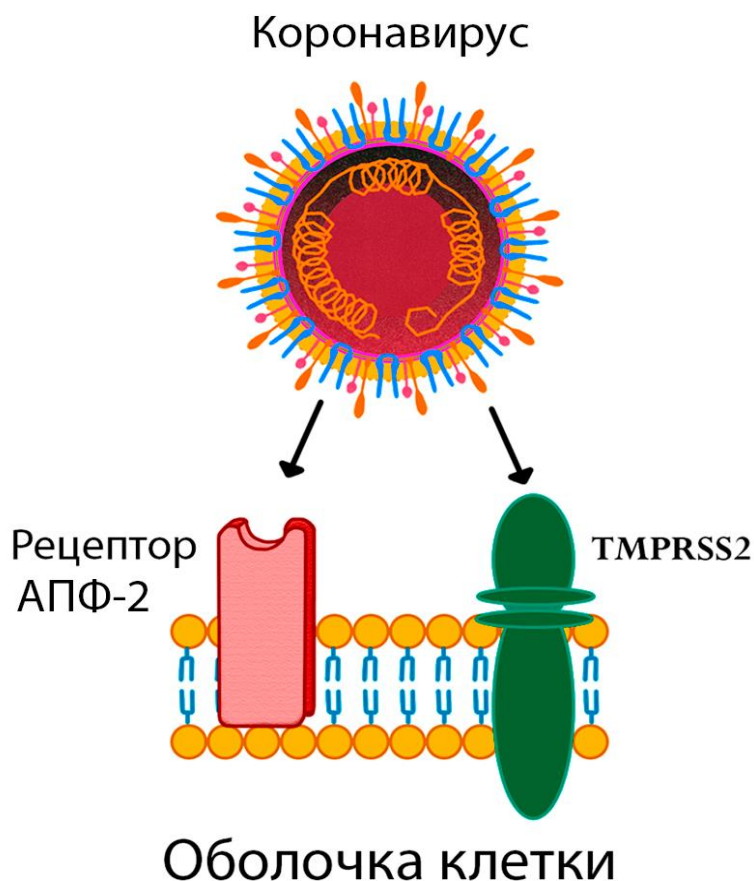


Рисунок 2 – Сцепление COVID-19 с рецептором АПФ-2 и прикрепление к клетке-хозяина.

1.3. Взаимовлияние COVID-19 и ожирения

В современном мире одним из самых распространенных хронических заболеваний среди взрослых, детей и подростков является ожирение. Всемирная организация здравоохранения определила ожирение как чрезмерное, патологическое скопление жировой ткани, которое негативно влияет на здоровье человека [257]. Ученые считают, что избыточная масса тела и ожирение являются многофакторными нарушениями, которые связаны с культурной и психосоциальной средой [133]. Согласно статистическим данным Всемирной Организации Здравоохранения: «в 2008 году избыточная масса тела была выявлена у 1,4 млрд взрослых людей в возрасте от 20 лет и старше, в 2012 г. - 1,7 млрд, а в 2016 г. - 1,9 млрд взрослых старше 18 лет, из них ожирением страдали свыше 650 млн». Большинство людей в мире умирают от последствий избыточной массы тела, чем от последствий дефицита массы тела. По прогнозам ученых, к 2025 г.

распространение ожирения среди женщин достигнет более 21%, а среди мужчин - 18% [13, 62, 235]. Соединенные Штаты Америки сохраняют лидирующую позицию в мире по числу граждан, страдающих ожирением (39,8% взрослого населения) [246]. Исследования показали, что распространение избыточной массы тела и ожирения среди населения зависит от возраста, пола, этнической принадлежности, социального статуса и неуклонно растет в развитых странах Европы, Австралии и Северной Америки. Так в европейских странах избыточную массу тела и ожирение имеют более 50% населения. В Европе ожирением страдают 30% женщин и 25% мужчин. За прошедшее десятилетие отмечается тенденция роста распространения ожирения среди европейских стран, выросшее на 40% [22, 197].

Согласно исследованиям Г.А. Мельниченко и Т.И. Романцовой, около 30% трудоспособного населения имеют избыточную массу тела, из них 25% с ожирением в России [39]. По данным ВОЗ, за 2008 год в России избыточная масса тела выявлена у 59,8% взрослого населения старше 20 лет и ожирение у 26,5%. А к 2030 г. ожирением будет страдать около 26% женщин и 33% мужчин [48].

Энергетический дисбаланс между потребляемыми и расходуемыми калориями, потребление высококалорийных продуктов, увеличение размера порций, малоподвижный образ жизни являются основными патогенетическими причинами избыточной массы тела и ожирения [50, 176, 216]. К нарушению жирового обмена приводит не соблюдение правильного рационального питания, употребление в пищу высококалорийных продуктов с повышенным содержанием жиров и углеводов, с низким содержанием питательных веществ: витаминов, минералов и микроэлементов [72, 86]. Постоянно прогрессирующая адинамия человечества является еще одним патогенетическим фактором развития избыточной массы тела, что связано с растущей урбанизацией, изменением способов передвижения, снижением физической активности на работе и в обыденной жизни [110, 124].

Ожирение - это хроническое заболевание, которое негативно влияет на качество жизни и сферы деятельности человека, провоцирует развитие тяжелых сопутствующих заболеваний, потерю трудоспособности и инвалидизацию. Многие

люди, страдающие ожирением и избыточной массой тела, испытывают некоторые трудности из-за наличия нарушений состояния здоровья, психоэмоционального состояния и физических ограничений [175]. Сахарный диабет, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, ожирение относятся к неинфекционным заболеваниям и имеют высокий риск смертельных исходов [82].

В 2013 году австралийские ученые провели анализ подготовленного Национальным министерством здравоохранения и Медицинским исследовательским советом отчета по выявлению рисков развития тяжелых заболеваний при избыточной массе тела, ожирении, на основании которого разработали Клинические принципы борьбы с избыточной массой тела и ожирением у взрослых, подростков и детей (Канберра: NHMRC, 2013) [183]. Исследователи разных стран, в том числе российские ученые, проанализировали риски для здоровья человека при нарушении жирового обмена и пришли к выводу, что избыточная масса тела и ожирение создают предпосылки для развития сердечно-сосудистых событий: артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца, заболеваний опорно-двигательной системы: суставов нижних конечностей, развитие грыж межпозвонковых дисков, заболеваний эндокринной системы: сахарный диабет 2-го типа, нарушения репродуктивной, эректильной функций, а также развитию онкологических заболеваний и психических нарушений [142, 159, 243].

Среди молодых мужчин репродуктивного возраста, имеющих избыточный вес, либо страдающих ожирением, риск осложнений от COVID-19 выше по сравнению с лицами, имеющими нормальный индекс массы тела. Выявлено, что у пациентов с ожирением велик риск заражения различными инфекционными заболеваниями с тяжелым течением и серьезными осложнениями [170]. В калифорнийском исследовании провели обследование 268 госпитализированных больных с гриппом А, где в 58% случаев было диагностировано ожирение различной степени. В данном исследовании ожирение III степени было ассоциировано с летальными исходами. Схожие данные предоставило и мексиканское исследование, когда

наибольшее число госпитализаций с респираторной вирусной инфекцией приходилось на лиц, имеющих ожирение [181].

Во многих литературных источниках активно изучается влияние ожирения на течение новой коронавирусной инфекции. Хроническое воспаление при ожирении приводит к инсулинорезистентности, развитию окислительного стресса, в результате - повышению холестерина, свободных жирных кислот, негативно влияющих на различные системы организма, включая репродуктивную систему у мужчин [160, 190, 230]. К неблагоприятному течению новой коронавирусной инфекции у больного с ожирением приводит активность ангиотензинпревращающего фермента 2 [229]. Рядом авторов обнаружено, что при избыточной массе тела активируется экспрессия участков генов, ответственных за образование белка АПФ-2, который необходим для проникновения вируса COVID-19 в клетку-хозяина. Необходимо отметить, что белок АПФ-2 регулирует артериальное давление (АД), подавляя активность ренин-ангиотензиновой системы, в результате которого происходит вазодилатация, повышение натрийуреза и подавление активности процессов воспаления в ткани. Данный белок экспрессируется в гладкомышечных клетках, в клетках эндотелия, адипоцитах, ацинусах поджелудочной железы, в канальцевом эпителии почек. Адипоциты жировой ткани, стромальные клетки, эндотелиальные клетки, макрофаги и лимфоциты являются мишенями для коронавируса. Таким образом, белок АПФ-2 являясь рецептором для новой коронавирусной инфекции, взаимодействует с транспортёрами интегринов и аминокислот [80, 111, 135, 202, 253]. В результате высокого сродства вирусной клетки к клеткам-хозяина возможен гематогенный путь распространения вируса в адипоцитах, что увеличивает риск развития тяжелого течения заболевания у больных. Сочетание высокого уровня экспрессии белка АПФ-2 и избыточной массы тела у мужчин приводит к повышению риска заболевания COVID-19 при наличии избыточной массы тела [149]. Также в китайских литературных источниках имеются данные о том, что при госпитализации 41 пациента с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией в КНР в 73% случаях оказались мужчины [19]. Похожие данные предоставили

коллеги из США, где среди поступивших больных с тяжелым течением COVID-19, которые составили 16%, преобладали лица мужского пола (12,2%). Тяжелые осложнения при COVID-19 у пациентов с ожирением, связаны с развитием «цитокинового шторма». Цитокиновый шторм - это иммунопатологическая, неконтролируемая реакция организма, атакующая собственную иммунную систему. Цитокиновый шторм обозначает развитие гиперактивного иммунного ответа, при котором вырабатывается избыточное количество интерферонов, интерлейкинов, хемокинов, фактора некроза опухоли, колониестимулирующего фактора и ряда других медиаторов, являющихся частью иммунного ответа, необходимого для эффективного противодействия возбудителям инфекции [93, 206]. Доказано, что ожирение и метаболический синдром сопровождаются выработкой провоспалительных цитокинов и провоспалительных адипокинов (лептин) и белков острой фазы, этим обусловлено хроническое воспаление в организме. У лиц с ожирением имеется более высокая активность ядерного фактора транскрипции и интенсивная продукция провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-1 и интерлейкин-6, интерлейкин-8, интерлейкин-10, ингибитор активатора плазминогена), активно синтезируемых адипоцитами при ожирении. Установлено, что ожирение характеризуется нарушением врожденного и приобретенного иммунитета, центральным и периферическим метавоспалением, то есть хроническим системным воспалением. В результате хронического системного воспаления возникает клеточная гипоксия, механический стресс адипоцитов, липополисахаридов и избыточное содержание свободных жирных кислот [33, 41]. Таким образом, у пациентов с ожирением риск усугубления продукции цитокинов, развития окислительного стресса значительно возрастает и суммируется с негативным влиянием COVID-19 [105, 139].

1.4. Демографическая ситуация стран

Население репродуктивного возраста - это составляющая часть общества в целом, влияющая на демографическую ситуацию и состояние национальной безопасности страны [2]. Социально-экономические, политические проблемы разных государств мира отрицательно влияют на демографические процессы

внутри страны: ухудшение репродуктивного здоровья, сексуального поведения, семейного благополучия населения. Демографы утверждают, что многие государства мира уходят в депопуляцию: идет старение коренного населения, уменьшение фертильности, отказ от создания семьи и деторождения. Так к примеру, по данным анализа Евростата по показателю "рождаемость" за последнее десятилетие показатель рождаемости в Испании снизился на 24%, в Италии - на 22%, Греции - 22%, Германии - 14%, Франции - 5,4% [5, 5252].

Критическое падение рождаемости в России было отмечено в начале 1990-х. В 1999 г. отмечалось самое низкое значение коэффициента суммарной рождаемости в России и составило 1,157, в 2000–2015 гг. его значение увеличивалось до 1,777, далее вновь было отмечено падение коэффициента суммарной рождаемости в 2016 г. — 1,762, в 2017 г. — 1,621[60]. За последние 15 лет убыль населения в России составляет ежегодно около 2 млн чел., что значительно выше показателей американских и европейских стран (смертность в России в 2 раза больше европейской и в 1,5 раза больше, чем в США). На 1 сентября 2023 г. численность населения Российской Федерации составляла 146,3 млн. человек. С начала года было зарегистрировано сокращение населения на 175,6 тыс. человек. В 2018 г. в Российской Федерации снижение коэффициента суммарной рождаемости достигло до 1,579, в январе-августе 2023 г. – 1,371 [61]. В России наблюдается высокий коэффициент смертности, нежели в других развитых странах. По подсчетам Организации Объединенных Наций (ООН), при сохранении текущей демографической ситуации, население в России сократится до 120 млн человек [23, 53, 54, 58, 83].

Сложившаяся тяжелая экономическая, социальная и военно-политическая обстановка в Республике Южная Осетия, возникшая после распада Советского Союза, привела к сокращению численности населения Республики. Согласно переписи населения 1989-2015 годов, численность населения Южной Осетии уменьшилась на 45,6 тыс. человек: около 93% из-за миграции населения, 6% - естественная убыль, то есть превышение смертности над рождаемостью. По данным статистики, на 2020 год в Республике Южная Осетия (РЮО) проживает

57,1 тыс. человек, в 2022 году – 56,3 тыс. Если сравнивать численность населения РЮО с советским периодом, то можно констатировать факт сокращения жителей РЮО примерно в 2 раза. Естественный прирост в 1989 году на 1000 человек населения составлял 8 человек, а в 2022 году –2,7 человек. Суммарный коэффициент рождаемости в 2022 году составлял 1,2. То есть в РЮО происходит сокращение численности и депопуляция населения [7, 25, 26].

Пандемия COVID-19 негативно повлияла на социально-экономическую ситуацию, тем самым и на демографическое развитие в различных странах мира, включая Россию: отмечается снижение рождаемости населения, рост смертности людей, в особенности трудоспособного возраста, обострение хронических заболеваний, снижение продолжительности жизни. Убыль населения в период COVID-19 привела к сокращению производительности труда, что отразилось на валовом внутреннем продукте (ВВП), объеме производства и расходах государства социальной направленности: социальной защите, здравоохранении [21].

В журнале Nature было опубликовано научное исследование международной группы ученых из Испании, Германии, США, Великобритании и Финляндии, в котором оценивались потерянные годы потенциальной жизни в период пандемии, где учитывалось число умерших и возраст наступления смерти. Выявлены масштабные потери населения и демографический ущерб, отразившихся на экономике стран. Показатель «потерянные годы потенциальной жизни» рассчитывался как разница между возрастом человека на момент его смерти и нормальной ожидаемой продолжительностью жизни. В указанном исследовании в 81 стране были проанализированы данные 1,28 млн. смертельных исходов от COVID-19. По результатам ученых, вследствие преждевременной смерти от вируса COVID-19 человечество потеряло 20,5 млн. лет жизни (в среднем 16 лет жизни на одного умершего). Потерянные годы потенциальной жизни в основном относятся к возрастной группе населения 55–75 лет (44,9%), на втором месте – в возрасте моложе 55 лет (30,2%) и на третьем – старше 75 лет (25%). В научном исследовании показано, что более значительный ущерб показателя приходится на молодых людей. По данным гендерных различий, мужчины потеряли 45% лет

жизни по сравнению с женщинами, что связано с тем, что от COVID-19 умирает больше мужчин, особенно в молодом возрасте [56].

Следовательно, для обеспечения демографической безопасности стран необходимо рассмотреть грамотную стратегию управления демографической ситуацией: увеличение показателей рождаемости, укрепление семьи, сохранение физического, духовного, психического здоровья населения, в особенности в репродуктивном возрасте, улучшение качества жизни населения, увеличение долголетия [57, 65].

1.5. Проблемы бесплодия

За последние годы пристальное внимание уделяется проблеме бесплодия, встречающегося у 20% супружеских пар, при этом доля мужского фактора бесплодия составляет порядка 40-60%. Чаще всего данная проблема у мужчин бывает связана с воспалительными процессами половых органов, стрессом и воздействием внешних факторов. Стоит отметить, что специалисты не всегда глубоко изучают эту проблему, опираясь на идиопатическое происхождение бесплодия, которое встречается в 25% случаев.

Со второй половины XX века ученые проявляют повышенный интерес к демографическому кризису по-гендерному распределению, где просматривается увеличение доли мужского бесплодия над женским, ухудшение качества жизни, и сокращение продолжительности жизни у мужчин. Выделяют две группы мужского бесплодия: секреторное бесплодие, где отмечается нарушение продукции сперматозоидов и экскреторное бесплодие, характеризующееся нарушением транспортировки сперматозоидов по семявыносящим протокам. Секреторная форма бесплодия возникает при нарушениях ткани тестикул в результате врожденных аномалий, таких как анорхизм, крипторхизм, гипоплазия яичек, и приобретенного генеза: орхиты, поствоспалительные, посттравматические, дистрофические и атрофические изменения в тканях яичка, нарушения кровообращения в яичке, к примеру, варикоцеле, а также при инфекционных и интоксикационных процессах. К экскреторному бесплодию относится обструкция полового тракта, нарушение эвакуации семенной жидкости, врожденные аномалии

половых органов, эректильная дисфункция. В 50% случаев бездетных пар выявляются нарушения сперматогенеза [45, 63, 101, 199, 254]. Также большое внимание начали уделять иммунологическому генезу бесплодия, который чаще всего связан с антиспермальными антителами. Известно, что различные травмы и воспалительные процессы на фоне инфекций приводят к иммунологическим нарушениям в репродуктивной системе [155].

На основании исследований ученые неоднократно проводили пересмотр параметров норм спермограммы мужчин. Так за последние 10 лет снизились показатели подвижности и нормальных морфологических форм сперматозоидов, нижняя граница концентрации сперматозоидов резко снизилась: с 60 млн/мл до 15 млн/мл [73]. За последние полвека наблюдается снижение показателей сперматогенеза примерно на 2% в год [77]. У 80% мужчин с бесплодием выявлены количественные и качественные изменения параметров эякулята: олигоспермия - уменьшение количества сперматозоидов, астеноспермия - снижение подвижности сперматозоидов, тератозооспермия - наличие большого количества сперматозоидов с измененной морфологией, а также сочетание олигоастенотератозооспермия и олигоастеноспермия [119, 177].

В настоящее время активно изучается влияние окислительного стресса на мужскую фертильность. Ученый Н. Sies в 1991 году ввел термин «окислительный стресс», при котором происходит повышение выработки активных форм кислорода (АФК), что оказывает негативное воздействие на клетки ткани и нарушает антиоксидантную систему. Имеются данные, что вирусные респираторные инфекции, вызывая воспалительный процесс, повышают выработку цитокинов и индуцируют окислительный стресс в результате гиперпродукции активных форм кислорода, нарушая антиоксидантный баланс [28, 140].

Для нормального функционирования сперматозоидов необходимо физиологическое количество АФК, главным источником которых являются митохондрии. Митохондрии обеспечивают двигательную активность сперматозоидов за счет митохондриального окислительного фосфорилирования и анаэробного гликолиза. Сила двигательной способности сперматозоидов отвечает

за оплодотворение [85, 113, 121]. Необходима определенная концентрация АФК для созревания сперматозоидов, акросомальной реакции, капацитации, гиперактивации и проникновения сперматозоидов в яйцеклетку [244]. Физиологичный уровень АФК выполняет функцию молекулмессенджеров, модулируя никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидазу (НАДФН-оксидазу) и работу цепи переноса электронов в митохондриях. Никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксиредуктаза (НАДФНоксидредуктаза) совместно с ксантиноксидазой клеток и семенной плазмы контролирует метаболизм супероксид-аниона в сперматозоиде. Также незрелые сперматозоиды с остатками цитоплазмы продуцируют АФК [125, 180]. Кроме того, лейкоциты спермы тоже являются источником АФК и продуцируют их в 100 раз больше, чем сперматозоиды в физиологических условиях. Лейкоциты выполняют основную функцию защиты от возбудителей инфекций, в связи с чем они выделяют агрессивные химические соединения, тем самым отвечая на воспалительный процесс [100].

В процессе окисления ядерных белков под влиянием перекиси водорода происходит уплотнение ДНК, тем самым обеспечивается подвижность сперматозоида. Фосфорилирование тирозина осуществляется за счет небольших концентраций перекиси водорода, впоследствии улучшается связывание сперматозоида с яйцеклеткой для процесса оплодотворения. В результате нарушения целостности митохондрий происходит нарушение синтеза аденозинтрифосфата и гиперпродукция АФК, увеличение степени восстановленности окисленной формы никотинамидадениндинуклеотида (NAD^+), что приводит к повышению скорости образования активных форм кислорода и снижению энергообеспечения клетки. Это ведет к увеличению проницаемости митохондриальных мембран и последующему возникновению окислительного стресса. Переизбыток свободных радикалов ведет к негативному влиянию на показатели спермограммы: снижается активность сперматозоидов, отмечается снижение нормальных форм сперматозоидов, теряется целостность ДНК

сперматозоидов [17, 91, 157, 205, 221]. Окислительный стресс в сперматозоидах изображен на рисунке 3.

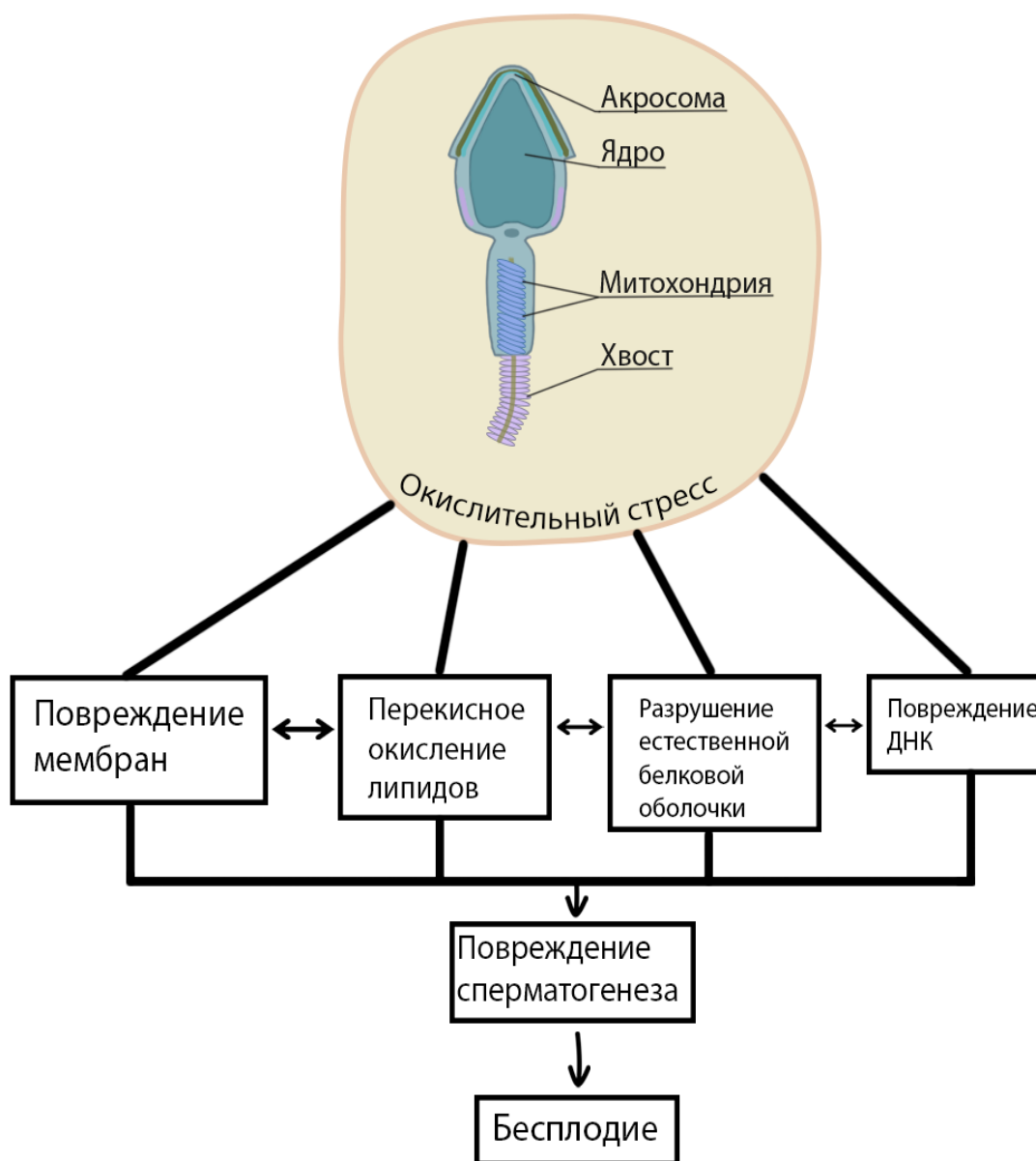


Рисунок 3 – Окислительный стресс в сперматозоидах

Антиоксидантная защитная система сперматозоидов представляет собой антиоксидатную емкость клеток, тканей, биологических жидкостей и состоит из 3 компонентов:

— ферментативная, является первичной антиоксидатной защитой, превращающая активные формы кислорода в перекись водорода, затем в воду и

кислород. К ним относятся эндогенные ферменты, инактивирующие свободные радикалы: супероксиддисмутаза, каталаза, ферменты метаболизма глутатиона;

— неферментативная - вторичная антиоксидантная защита, обеспечивающая обрыв реакционных цепей: молекулы антиоксиданта вступают в реакцию с активными радикалами, в результате образуются малоактивные радикалы. Включает витамины: аскорбиновую кислоту, токоферолы, каротиноиды; аминокислоты: таурин, гипотаурин, карнитин, флавоноиды и др.;

— белки-хелаторы блокируют образование АФК: трансферрин, лактоферрин, церулоплазмин [118, 212].

Выявлено, что в результате инфекционного процесса усиливается перекисное окисление липидов (ПОЛ) и выработка цитокинов во всех тканях мужской половой системы, приводящее к нарушению проницаемости клеточных мембран, повреждению ДНК сперматозоидов, нарушению экспрессии рецепторов андрогенных гормонов в тестикулах и дисбалансу в антиоксидантной системе [116].

Известно, что цитокины связаны с окислительным стрессом в мужских тестикулах. В тестикулах вырабатываются цитокины, необходимые в физиологических концентрациях для нормального функционирования мужской половой системы и выступают в качестве естественных компонентов семенной плазмы. Макрофаги тестикул являются основными источниками цитокинов, в клетках Сертоли и Лейдига продуцируются цитокины интерлейкины-1 и интерлейкины-2. При воспалительных процессах, вызванных вирусами, бактериями или другими инфекционными заболеваниями, происходит повышение выработки АФК [70, 115115, 211]. Ученые опубликовали в своих научных работах, что увеличение уровня фактора некроза опухоли альфа в семенной жидкости вызывает нарушение морфологии сперматозоида, снижение количества и подвижности сперматозоидов. При избыточной продукции уровня $TNF\alpha$ происходит апоптоз клеток сперматозоидов путем пролиферации и дифференцировки бета-клеток, пролиферации естественных клеток-киллеров и Т-клеток. Гиперпродукция интерлейкина-1-альфа ($IL-1\alpha$) и интерлейкина-1-бета ($IL-$

1β) также провоцирует апоптоз в эякуляте через пролиферацию и дифференцировку бета-клеток, хемоаттракцию лейкоцитов к области воспаления и индукцию нейтрофилов с образованием моноцитов. В результате инфекционного процесса в семенной жидкости высвобождаются в избыточном количестве клетки иммунной защиты - цитокины, что приводит к повреждению клеточных мембран. Кроме того, страдают кровеносные сосуды, питающие тестикулы, увеличивается проницаемость сосудов, в результате идет накопление локальной жидкости, развивается отечность, накапливаются иммуноглобулины, комплемент и другие белки спермы в половом тракте. Транспортируются лейкоциты из семенных пузырьков в связи с адгезивным взаимодействием активируемых высвобождением медиаторов воспаления. Следовательно, воспалительный процесс на фоне инфекции в мужских половых путях приводит к запуску фагоцитирующих клеток, которые движутся к месту повреждения. Активация нейтрофилов под воздействием фактора некроза опухоли-альфа приводит к образованию свободных кислородных радикалов и оксида азота, которые необходимы для функционирования клеток тканей, а с другой стороны, при их гиперпродукции происходит разрушение клеточной целостности мембран [147, 163].

У бесплодных мужчин в семенной жидкости обнаружены воспалительные цитокины: TNF-α и IL-1β, уровни которых были значительно взаимосвязаны с количеством лейкоцитов. Установлено, что воспалительные реакции в мужских половых органах негативно влияют на количественную и качественную характеристику семенной жидкости и впоследствии приводят к бесплодию. Дисбаланс между прооксидантными и антиоксидантными веществами в семенной жидкости при инфекционных процессах ведет к метаболическим и функциональным нарушениям мужских половых клеток, что является причиной мужского бесплодия [69, 122, 136, 146, 182].

В связи с наличием высокого содержания жирных кислот в мембране клеток сперматозоиды имеют повышенную чувствительность к активным формам кислорода. При окислении происходит повреждение целостности и проницаемости мембран сперматозоидов [165, 227]. На ранних стадиях сперматогенеза возникает

апоптоз клеток и повреждение ДНК в сперматиде и предшественниках сперматозоидов, что провоцирует нарушение всех трех показателей в семенной жидкости: морфологии, подвижности и численности [123]. На фоне вирусных инфекций переизбыток АФК в зрелых сперматозоидах вызывает нарушение их основных функций, таких как акросомальная реакция и пенетрация ооцита, и повреждение митохондриальной энергетической системы клетки [112, 173, 194].

С появлением новой коронавирусной инфекции участились обращения к врачам лиц, переболевших COVID - 19, с жалобами на нарушение эректильной и репродуктивной функции.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

На первом этапе была проведена работа по скринингу участников научного исследования на базе инфекционного отделения и амбулаторно-поликлинического центра (АПЦ) ГБУЗ «Республиканского многопрофильного медицинского центра» (РММЦ) г. Цхинвал Республики Южная Осетия. Участникам исследования разъяснены цели исследования, включающие информацию об эпидемиологии новой коронавирусной инфекции. От всех участников исследования было получено письменное информированное согласие на проведение обследования (см. Приложение А и Приложение Б

В соответствии с Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15. 2022», для лабораторной диагностики COVID-19 используется метод количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией в реальном времени. Образцы мазка собираются в специальные контейнеры с вирусной транспортной средой и хранятся при температуре 2–8°C. В январе 2020 года были разработаны первые тесты, но они не имели высокую чувствительность и специфичность, что было обусловлено быстротой разработки и немедленным внедрением в связи с быстротечным развитием пандемии новой коронавирусной инфекции. В дальнейшем были разработаны тест-системы с высокой чувствительностью и специфичностью к специфичным участкам генома (специфичные для коронавируса SARS-CoV-2 участки гена N и гена E, а также консервативный участок гена E, общий для SARS-CoV и SARS-CoV-2). При заражении COVID-19, как и при любом другом инфекционном процессе, развивается иммунологический ответ, определяющий содержание в крови иммуноглобулинов классов IgA, IgM, IgG. После проявления симптомов у больных, в течение 3 - 6 дней появляются изотипы IgA и IgM, и 18 дней - изотип IgG. Серологическая диагностика необходима для определения инфицирования человека: является ли он носителем вирусной инфекции и произошло ли

формирование антител, нейтрализующих вирус, и являются ли данные антитела эффективными для предотвращения реинфектирования [15, 20, 141, 158].

В нашем исследовании включены 104 мужчины в возрасте 20-45 лет, из них основная группа состояла из 75 мужчин, переболевших новой коронавирусной инфекцией, контрольная группа из 29 здоровых мужчин, не перенесшие COVID-19. Диагноз COVID-19 у пациентов был подтвержден лабораторно положительным тестом с использованием количественной полимеразной цепной реакции, взятых из мазков носа и глотки. В основной группе 30 мужчин проходили стационарное лечение в инфекционном отделении ГБУЗ «РММЦ» г. Цхинвал, 45 мужчин проходили амбулаторное лечение в амбулаторно-поликлиническом центре РММЦ. Результаты анализов взяты из историй болезни и амбулаторных карт пациентов. Контрольной группе был проведен ПЦР-тест на COVID-19 из мазков носа и глотки и исследование иммуноглобулинов IgG и IgM путем иммуноферментного анализа (ИФА). Известно, что антитела класса IgM к белку вируса выявляется на 7 сутки, а антитела класса IgG после 7 суток и возрастает на 10 сутки заболевания [42]. Результаты анализов на ПЦР-тест к COVID-19 и на иммуноглобулины к COVID-19 были отрицательные.

Критерии соответствия

Критерии включения: мужчины в возрасте 20-45 лет, заболевшие коронавирусной инфекцией.

Критерии не включения: сахарный диабет 1 и 2 типов, гипотиреоз, тиреотоксикоз, гиперпролактинемия, онкологические заболевания, острые и хронические заболевания печени до инфицирования COVID-19, варикоцеле, заболевание почек с почечной недостаточностью до инфицирования COVID-19, наличие инфекционных урогенитальных заболеваний на момент обследования, наличие генетических заболеваний, наличие гипогонадизма, бесплодия у мужчин и/или имеющиеся в анамнезе нарушения спермограммы, эректильной функции до инфицирования COVID-19, злоупотребление алкоголем и наркотическими веществами.

Критерии исключения: отказ от выполнения программы исследования.

Дизайн исследования отображен на рисунке 4.

Дизайн исследования

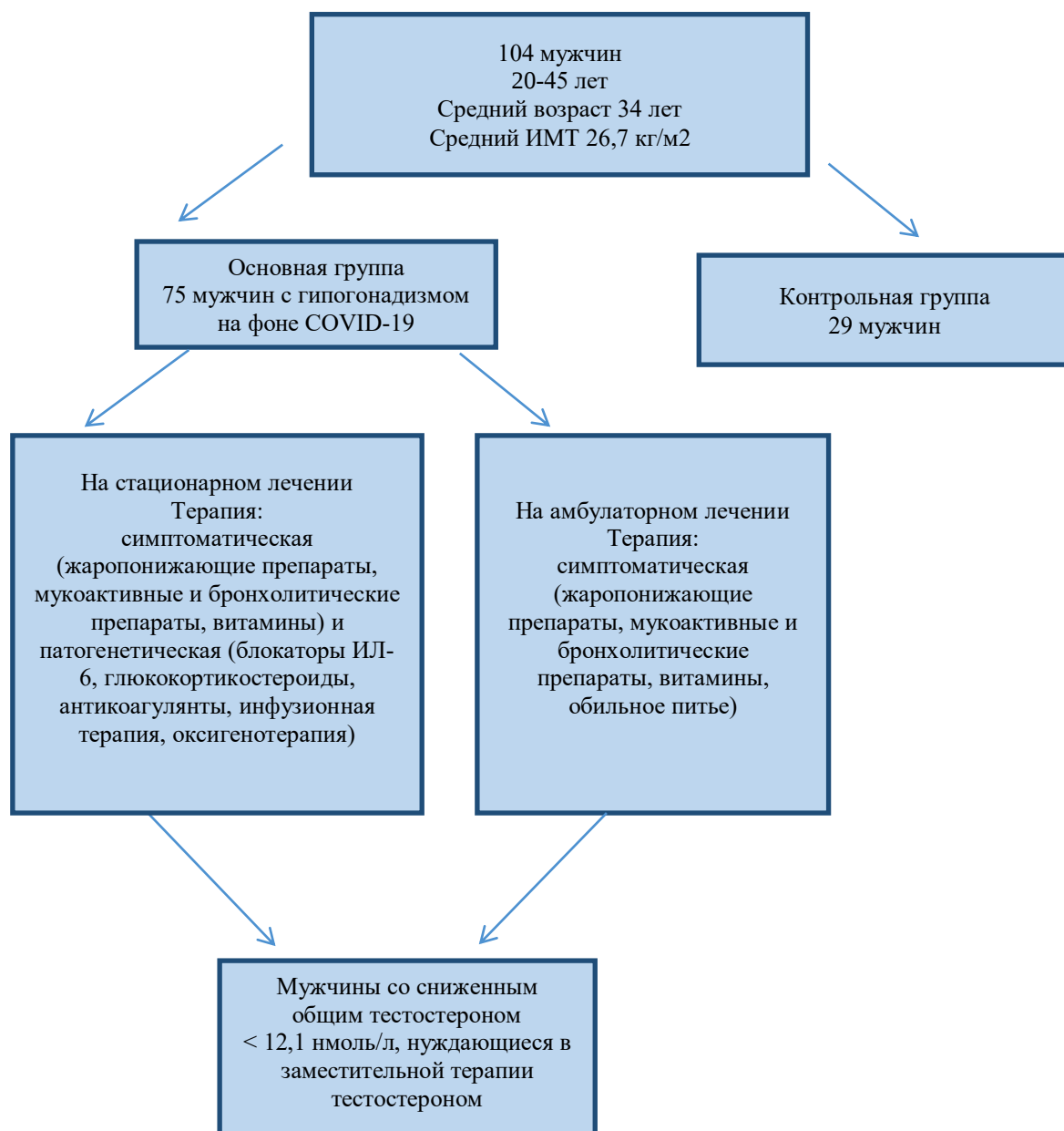


Рисунок 4 – Дизайн исследования

Проведен анализ жалоб, анамнез заболевания, анамнез жизни, анализ медицинской документации пациентов (см. Приложение В)

Пациентам осуществлено измерение их роста (см), массы тела (кг), рассчитан индекс массы тела (ИМТ) (см. Приложение Г)

Также определялись показатели общего тестостерона, лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), соотношение ФСГ к ЛГ (ФСГ/ЛГ), пролактина, тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина свободного (Т4

свободный), простатического специфического антигена общего (ПСА общий) в период заболевания и через 12 недель после выздоровления COVID-19. В зарубежных и отечественных источниках не прописаны четкие критерии выздоровления, поэтому нами были приняты критерии выздоровления: наличие отрицательного ПЦР-теста на COVID-19 из мазков носа и глотки, отсутствие иммуноглобулинов IgM и IgG к COVID-19 путем ИФА, жалоб и симптомов новой коронавирусной инфекции [186]. Всем участникам нашего исследования было предложено заполнить анонимно опросник по эректильной функции "Международный индекс эректильной функции" (МИЭФ-5) в период заболевания, через 12 недель после выздоровления COVID-19, также через 12 недель после применения заместительной терапии тестостероном трансдермальной формы (см. Приложение Д

У участников исследования были получены и проанализированы 29 спермограмм в период заболевания, через 12 недель после выздоровления и через 12 недель после заместительной терапии тестостероном трансдермальной формы, в соответствии с клиническими рекомендациями по мужскому бесплодию от 2020 года, мужчинам спермограмма выполнялась согласно руководству ВОЗ 5-издания по исследованию и обработке экулята человека 2010 г. [29, 55]. Обследуемым мужчинам проведено ультразвуковое исследование предстательной железы в период болезни COVID-19. Также проведено патологоанатомическое исследование биоптата тестикул одного пациента 36 лет, умершего от COVID-19.

Для статистического анализа использовались программы Statistica 10.0 StatSoft и IBM SPSS Statistics 26, критерий Колмогорова-Смирнова, t-критерий Стьюдента, критерий хи-квадрат Пирсона, критерий Мак-Немара, коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Достоверность различий исследуемых показателей оценивалась по p-критерию ($p < 0,05$).

2.2. Скрининг

75 пациентов основной группы распределены по степени тяжести COVID-19, согласно Временным методическим рекомендациям: Профилактика, диагностика и

лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15. 2022 [27, 68, 166] и показаны в таблице 1.

Таблица 1- Распределение пациентов основной группы по степени тяжести COVID-19

Степень тяжести COVID-19	Количество пациентов с COVID-19, n (%)
Легкое течение включает: кашель, общую слабость, боль в горле, гипертермию < 38 °С	34 (45,3%)
Среднетяжелое течение включает: Частоту дыхательных движений (ЧДД) > 22 в минуту, одышку при физнагрузке, гипертермия > 38°С, сатурацию кислорода (SpO ₂) < 95%, по данным компьютерной томографии органов грудной клетки поражено менее 25% объема легких (КТ 1), поражено 25-50% объема легких (КТ 2)	25 (33,3%)
Тяжелое течение включает: ЧДД > 30 в минуту, SpO ₂ ≤ 93%, по данным компьютерной томографии органов грудной клетки поражено 50-75% объема легких (КТ 3), поражено более 75% объема легких (КТ 4), нарушение сознания, ажитацию	15 (20%)
Крайне тяжелое течение включает: стойкую фебрильную лихорадку, острый респираторный дистресс-синдром, инвазивную вентиляцию легких, септический шок	1 (1,3%)

На этапе скрининга использованы:

- опросник МИЭФ-5 для оценки эректильной функции,
- аппарат для измерения артериального давления крови (OMRON M6 Comfort),
- весы медицинские,
- ростомер медицинский,
- аппарат для определения лабораторных показателей SAPPHIRE 500,

- аппарат для определения гормонального статуса исследуемых полуавтоматизированный иммунохимический анализатор Bio-Rad iMark,
- аппарат для исследования спермограммы цифровой тринокулярный микроскоп Micros MC 50,
- ультразвуковой аппарат Voluson S10 для диагностики предстательной железы,
- компьютерный томограф Optima CT660 для диагностики вирусной пневмонии,
- персональный компьютер,
- Камера Tension для гистологического исследования.

Для характеристики массы тела рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле

$$\text{ИМТ} = M : P^2$$

где М – масса тела, кг;

Р – рост стоя, м.

Для подсчета ИМТ участников исследования, вес измерялся на электронных напольных весах (с точностью до 0,1 кг) утром, натощак, в легкой одежде и без обуви. Измерение роста производилось при помощи медицинского ростомера, без обуви, в положении стоя спиной к шкале делений (результаты измерений оценивались в сантиметрах с точностью до 0,1 см).

Средний возраст мужчин из основной группы составил 34,3 лет, в контрольной группе - 33,4 лет. ИМТ в основной группе в среднем составил - 28,1[21;41] кг/м², $p < 0,01$, в контрольной группе - 23[19;29] кг/м², $p < 0,01$. Повышенный индекс массы тела в основной группе выявлен у 46 мужчин (61,3%), в контрольной группе у 2 (6,8%) мужчин. Частота инфицирования COVID-19 у участников исследования в зависимости от ИМТ указана в таблице 2.

Таблица 2 – Частота инфицирования COVID-19 у участников исследования в зависимости от ИМТ

ИМТ, кг/м ²	Медианный показатель		Число пациентов, n (%)	
	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа (n = 75), %	Контрольная группа (n = 29), %
Норма: 18,5 - 24,9	22,9	22,5	29 (38,6%)	27 (93,1%)
Избыточная масса тела 25 - 29,9	26,9	28,5	16 (21,3%)	2 (6,8%)
Ожирение I степени 30 - 34,9	33,1	-	17 (22,6%)	0 (0%)
Ожирение II степени 35 - 39,9	35,7	-	8 (10,6%)	0 (0%)
Ожирение III степени ≥ 40	40,5	-	5 (6,6%)	0 (0%)

На первом этапе проводился анализ жалоб, анамнеза, результатов анкетирования участников исследования. Семейное положение участников исследования: 47 (45,1%) мужчин находятся в семейном браке, 38 из них имеют двоих детей и более, у 6 мужчин - по 1 ребенку, и они планируют второго ребенка, 3 мужчин детей не имеют, но планируют в будущем; 57 (54,8%) мужчин - холосты. В основной группе в период болезни COVID-19 гипертермия у исследуемых сохранялась в среднем около 7 дней. В данном исследовании: у 43 (57,3%) мужчин с COVID-19 отмечались жалобы на повышенную утомляемость, сонливость, снижение внимания, памяти, периодические стреляющие боли в области яичек, также отмечали нарушение либидо или сексуальной активности; после выздоровления через 12 недель жалобы сохранялись у 32 (42,6%) пациентов; коморбидные состояния (артериальная гипертензия (АГ), ожирение) отмечены в основной группе у 31 (41,3%) пациента.

В нашем исследовании все мужчины заполнили анонимно опросник по оценке выраженности эректильной дисфункции МИЭФ-5 в период болезни COVID-19, через 12 недель после выздоровления, а также через 12 недель после

заместительной терапии тестостероном трансдермальной формы, и сравнивались с результатами опросника контрольной группы здоровых мужчин. Опросник МИЭФ-5 является сокращенной версией МИЭФ-15 – «золотого стандарта» в научных исследованиях по изучению степени выраженности сексуальной дисфункции, утвержденного в 1997 г. [47, 51, 189, 201, 222]. Опросник МИЭФ-5 был разработан в 1999 г. [200].

2.3. Лабораторная диагностика

Пациентам данного исследования были проведены лабораторные исследования: общий анализ крови, биохимический анализ крови: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), креатинин, С-реактивный белок (СРБ), лактатдегидрагеназа (ЛДГ), фибриноген, общий холестерин (ХС), сывороточное железо, прокальцитонин, интерлейкин-6. В каждой группе проведено исследования гормонов в сыворотке крови: ЛГ, ФСГ, общий тестостерон, пролактин, ТТГ, Т4 свободный, ПСА общий, которые были выполнены методом иммуноферментного анализа с хемилюминисцентным субстратом.

Биохимический анализ проводился методом пункции локтевой вены и забора 10 мл крови, предварительно место пункции обрабатывалось ватным тампоном, пропитанным 70⁰ раствором медицинского спирта. Кровь из пунктированной вены забиралась в пробирку (VACUETTE Z Serum Sep Clot Activator, Австрия), предварительно промаркированную в соответствии с кодом участника исследования, которую сразу после заполнения переворачивали 10 раз для перемешивания крови с активатором свертывания, нанесенным на внутреннюю поверхность пробирки, после чего пробирки подвергались центрифугированию (центрифуга фирмы “Elmi Centrifuge CM-6M”, Латвия; в течение 10 минут при 3500 об/мин), а затем образцы плазмы крови отправлялись в автоматический биохимический анализатор (SAPPHIRE 500, Япония), в забранных образцах гемолиз не наблюдался. Биохимическое исследование образцов крови проводилось в день забора крови из вены.

Для проведения гормонального исследования плазмы крови также проводилась венепункция локтевой области пациента и забор 10 мл крови, после обработки место инъекции обработано ватным тампоном с 70⁰ раствором медицинском спиртом. Исследуемая кровь забиралась в пробирку (VACUETTE Z Serum Sep Clot Activator, Австрия), предварительно промаркированную в соответствии с кодом участника, после чего подвергалось центрифугированию (центрифуга фирмы “Электрон ЦЛМН-Р10-01”, в течение 15 минут при 2700 об/мин, Россия). Годные к исследованию образцы плазмы (ни в одном из забранных образцов гемолиза не наблюдалось) отправлялись в полуавтоматизированный иммунохимический анализатор Bio-Rad iMark, США). Гормональное исследование проводилось в день забора крови из вены.

2.4. Исследование эякулята

Проанализировано 29 спермограмм молодых мужчин из основной группы в период болезни COVID-19 и через 12 недель после выздоровления. Учитывая тот факт, что цикл сперматогенеза длится 70 дней, оценка параметров 29 спермограмм у мужчин основной группы проводилась через 12 недель (84 дня) после выздоровления пациентов с гипогонадизмом, на фоне перенесенной новой коронавирусной инфекции, и сравнивались с результатами 29 спермограмм контрольной группой здоровых мужчин. В соответствии с рекомендациями руководства ВОЗ 5-го издания 2010 г. по исследованию и обработке эякулята человека перед получением эякулята пациентам рекомендовано: помочиться, затем помыть руки и обмыть половые органы с мылом. Забор спермы осуществлен после трехдневного полового воздержания и интенсивной физической нагрузки, а также перегревания путем мастурбации и семяизвержения в стерильный пластиковый контейнер. Время между сбором образца спермы и началом исследования в лаборатории не превышало 60 минут. Эякулят собран в условиях лаборатории ГБУЗ «РММЦ» с соблюдением температурного режима в течении всего времени проведения исследования (доставка, хранение, разведение, микроскопия). Хранение спермы проводилось в термостате при 37 °С. Проводилось макроскопическое исследование эякулята, в ходе которого определялся объем

эякулята сразу после разжижения в доставленном контейнере и также pH спермы с помощью индикаторной полоски стандартным методом. Микроскопическое исследование нативного препарата проводилось через 0,5 минут после внесения эякулята в камеру Горяева с помощью цифрового тринокулярного микроскопа Micros MC 50 со спущенным конденсором, в ходе которого рассчитывалось количество сперматозоидов, их подвижность и морфология и количество лейкоцитов в сперме.

2.5. Ультразвуковое исследование предстательной железы

Сонография предстательной железы участникам исследования проведена в период болезни COVID-19 трансабдоминально на наполненный мочевой пузырь. Предварительно участникам исследования было рекомендовано за 2 суток исключить из рациона пищу, приводящую к повышенному газообразованию в кишечнике, выпить до 1 литра негазированной воды за 60 минут до начала диагностики. Пациент занимает положение лежа на кушетке, на нижнюю область живота наносят специальный гель, после чего идет УЗИ-диагностика предстательной железы.

2.6. Компьютерная томография органов грудной клетки пациентов

С помощью компьютерного томографа Optima CT660 исследуемым проведена компьютерная томография органов грудной клетки для диагностики коронавирусной пневмонии.

Перед обследованием компьютерной томографии (КТ) легких пациенту рекомендовано снять металлические предметы и украшения, расположенные на уровне грудной клетки. Далее пациент ложится на стол, без движения необходимо пробыть несколько минут, пока стол постепенно движется внутрь динамично вращающегося кольца (гентри).

2.7. Патологоанатомическое исследование биоптата тестикул больного, умершего от COVID-19

В патологоанатомическом отделении ГБУЗ «РММЦ» проведено патологоанатомическое исследование биоптата тестикул одного пациента 36 лет,

умершего от COVID-19. Взято 10 образцов ткани тестикул. Полученный биоптат тестикул в препарате был выдержан в 10%-ом растворе нейтрального формалина 10 суток и окрашен гематоксилином и эозином.

Вскрытие умершего пациента проводилось в течении часа после смерти с согласия родственников.

2.8. Оценка репрезентативности и статистический анализ результатов исследования

Для статистического анализа использовались программы Statistica 10.0 StatSoft и IBM SPSS Statistics 6.

Проверка нормальности распределения проводилась с применением критерия Колмогорова-Смирнова.

Для анализа межгрупповых различий количественных показателей применялся t-критерий Стьюдента для независимых групп. Динамику различий количественных показателей определяли с помощью t-критерия Стьюдента для зависимых групп.

Для сравнения различий между частотами качественных признаков использовался критерий хи-квадрат Пирсона. Изменение качественных признаков со временем проводилось с использованием критерия Мак-Немара.

Для определения взаимосвязи различных параметров использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Достоверность различий исследуемых показателей оценивалась по р-критерию ($p < 0,05$).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Результаты лабораторных анализов пациентов с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией

При заражении новой коронавирусной инфекцией у больных отмечаются не только клинические симптомы, но и синдромы, сопровождающиеся изменениями в клинических и биохимических анализах крови. В ходе нашей научной работы проведен ряд лабораторных анализов у мужчин с подтвержденным COVID-19. Критерием невключения в исследование являлся лейкоцитоз больных, в целях исключения сопутствующей бактериальной инфекции, которая могла привести к ложной интерпретации результатов при сборе спермограммы. В результате обработки лабораторных данных основной группы в общем анализе крови отмечалась нормальная или сниженная концентрация лейкоцитов, диапазон которых составил от $2,4 \cdot 10^9/\text{л}$ до $9,0 \cdot 10^9/\text{л}$. Лейкопения отмечена у 20 (26,6%) мужчин.

У участников исследования основной группы выявлены следующие изменения в биохимических анализах сыворотки крови: повышение трансаминаз АЛТ и АСТ выявлены у 61,3% мужчин. Значения АЛТ варьировались от 9 до 270 ед/л, АСТ от 10 до 230 ед/л.

Повышенный уровень фибриногена часто выявляется у пациентов, зараженных пациентов с COVID-19. При исследовании наших пациентов повышение уровня фибриногена отмечено у 41,3% мужчин. Значения фибриногена варьировались от 1,75 до 7,0 г/л.

Значения уровня С-реактивного белка (СРБ) у больных новой коронавирусной инфекцией является важным критерием для оценки тяжести заболевания и определения дальнейшей тактики лечения пациентов. Среди участников основной группы было выявлено увеличение СРБ у 86,6% мужчин. Диапазон СРБ составил от 4 до 135 мг/л. Нужно отметить, что чем выше концентрация СРБ, тем тяжелее

проходит течение коронавирусной инфекции, требующее серьезной патогенетической терапии.

Участникам исследования проводилось измерение общего холестерина. Среди мужчин основной группы наблюдалось повышение уровня общего холестерина у 45,3% мужчин. Значения общего холестерина варьировались от 3 до 7,8 ммоль/л.

Интерлейкин-6 был повышен у 66,6% исследуемых мужчин с COVID-19. Значения ИЛ-6 варьировались от 5 до 31 пг/мл. Необходимо отметить, что уровень интерлейкина-6 был значительно превышен у лиц с тяжелым течением новой коронавирусной инфекцией и наличием ожирения. Вариации уровней интерлейкина-6 у мужчин с COVID-19 изображены на рисунке 5.

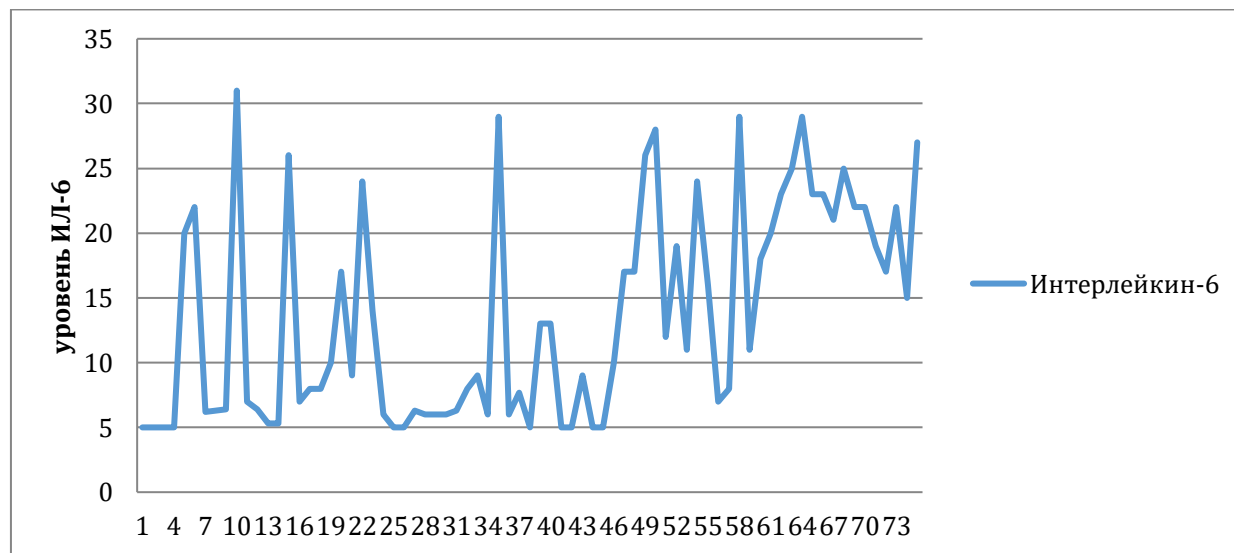


Рисунок 5 – Интерлейкин-6 у мужчин с COVID-19

В ходе обследования у мужчин выявлено повышение уровней С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, фибриногена, общего холестерина, интерлейкинов-6, значительные концентрации которых отмечены при тяжелом течении коронавирусного заболевания и наличии сопутствующего ожирения. Повышения прокальцитонина - маркера системной воспалительной реакции - не отмечено. Результаты лабораторных данных указаны в таблице 3.

Таблица 3 – Результаты лабораторных анализов исследуемых с COVID-19

Лабораторный показатель	Медианный показатель	Количество пациентов с отклоненными результатами анализов, n (%)
		Основная группа (n = 75)
Лейкоциты, $4,0 - 9,0 \cdot 10^9/\text{л}$	5,2[2,4;9]	20 (26,6%)
Аланинаминотрансфераза (АЛТ), $0 - 31$ ед/л,	50,41[9;270]	46 (61,3%)
Аспартатаминотрансфераза (АСТ), $0 - 31$ ед/л	49,2[10;230]	46 (61,3%)
Креатинин, $62 - 98$ мкмоль/л	84[62;127]	21 (28%)
С-реактивный белок (СРБ), < 5 мг/л	45,2[4;135]	65 (86,6%)
Лактадегидрогеназа (ЛДГ), $230 - 460$ ед/л	509,1[230;1056]	64 (85,3%)
Фибриноген, $1,75 - 3,5$ г/л	3,4[1,75;7]	31 (41,3%)
Холестерин общий (ХС), $3,0 - 6,2$ ммоль/л	5,1[3;7,8]	34 (45,3%)
Глюкоза, $4,2 - 6,4$ ммоль/л	6,1[4;21]	9 (12%)
ИЛ-6, < 7 пг/мл	13,6[5;31]	50 (66,6%)
Прокальцитонин, $< 0,5$ нг/мл	0,2[0,1;0,4]	0 (0%)

3.2. Изучение гормонального статуса исследуемых

Для решения задач, поставленных в научной работе, было обследовано 104 мужчины. Обследуемым мужчинам определялся гормональный статус в период болезни новой коронавирусной инфекции и через 12 недель после выздоровления.

Среднее значение ЛГ основной группы в период новой коронавирусной инфекции составило 10,6 МЕ/л, при этом повышение уровня гормона отмечено у 31 (41,3%) пациента, а через 12 недель после выздоровления средний уровень ЛГ составил 8 МЕ/л, повышение гормона сохранялось у 25 (33,3%) мужчин. В контрольной группе уровень ЛГ не был отклонен от нормы и составил 4,5 МЕ/л. Среднее значение ФСГ в основной группе с COVID-19 составило 3 МЕ/л, через 12 недель уровень ФСГ также составил 3 МЕ/л. В контрольной группе средний уровень ФСГ составил 2,1 МЕ/л, отклонений от нормы не отмечено. Соотношение

ФСГ/ЛГ было снижено в основной группе с COVID-19. В целях исключения других эндокринных патологий, связанных с нарушением гипоталамо-гипофизарной оси, которые могут привести к гипогонадизму, всем пациентам было проведено исследование крови на пролактин, ТТГ, Т4 свободный, также определялся ПСА общий. По результатам исследования данные показатели не были отклонены от нормы во всех группах, что являлось обязательным критерием отбора участников исследования. Не взирая на различия показателей пролактина и ФСГ в обеих группах, а также ПСА общего в основной группе, данные параметры за рамки физиологического уровня не выходили.

Результаты исследования в группах указаны в таблице 4.

Таблица 4 – Результаты исследования в группах

Параметр	Результаты			p - критерий
	Основная группа с COVID-19 (n = 75)	Основная группа после выздоровления через 12 недель (n = 75)	Контрольная группа (n = 29)	
ЛГ, мМЕ/мл	10,6[0,5;17]	8,09[0,5;15,1]	4,1[0,5;10]	p ₁ <0,01 p ₂ <0,01
ФСГ, мМЕ/мл	3,08[1;10,4]	3,1[1;10,4]	2,1[1;10]	p ₁ =0,78 p ₂ <0,01
ФСГ/ЛГ	0,4[0,1;1]	0,9[0,9;9]	0,8[0,1;2]	p ₁ <0,01 p ₂ <0,01
Пролактин, мМЕ/л	222,6[67;550]	206,8[67;550]	299[70;547]	p ₁ <0,01 p ₂ <0,01
ТТГ, мкМЕ/мл	2,3[0,5;4]	2,2[0,4;4]	2,2[0,4;4]	p ₁ =0,06 p ₂ =0,9
Т4 свободный, пмоль/л	12,6[9;18]	12,3[9;18]	12,8[9;17]	p ₁ =0,02 p ₂ =0,3
ПСА общий, нг/мл	1,4[0,5;2,5]	1,2[0,1;2,5]	1,3[0,4;2,5]	p ₁ <0,01 p ₂ =0,9

Примечание. p₁ - критерий достоверно-значимые отличия в период COVID-19 и через 12 недель после выздоровления, p₂ – критерий различия в основной группе после выздоровления и группе контроля.

При оценке уровня общего тестостерона была отмечена достоверная связь колебаний гормона в зависимости от состояния здоровья пациента: в основной

группе в период болезни новой коронавирусной инфекции выявлено снижение уровня общего тестостерона у 60 (80%) участников исследования, средняя концентрация общего тестостерона составила 8,1 нмоль/л (колебания тестостерона составили от 6 до 18 нмоль/л), ($p < 0,01$), через 12 недель после выздоровления общий тестостерон остался сниженным у 48 (64%) мужчин, средний уровень общего тестостерона составил 10,9 нмоль/л (колебания тестостерона составили от 6 до 24 нмоль/л), ($p < 0,01$). В контрольной группе уровень общего тестостерона составил 17[12,6;26,7] нмоль/л. Параметры общего тестостерона у обследуемых мужчин указаны в таблице 5.

Таблица 5 – Уровень общего тестостерона до и после выздоровления

Параметр	Средние значения			p - критерий
	Основная группа в период COVID-19 (n = 75)	Основная группа через 12 недель после выздоровления (n = 75)	Контрольная группа (n = 29)	
Тестостерон общий, нмоль/л	8,1[6;18]	10,9[6;24]	17[12,6;26,7]	$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$

Примечание. p_1 - критерий достоверно-значимые отличия в период COVID-19 и через 12 недель после выздоровления, p_2 – критерий различия в основной группе после выздоровления и группе контроля.

Уровень общего тестостерона в исследуемых группах отображен на рисунке 6.

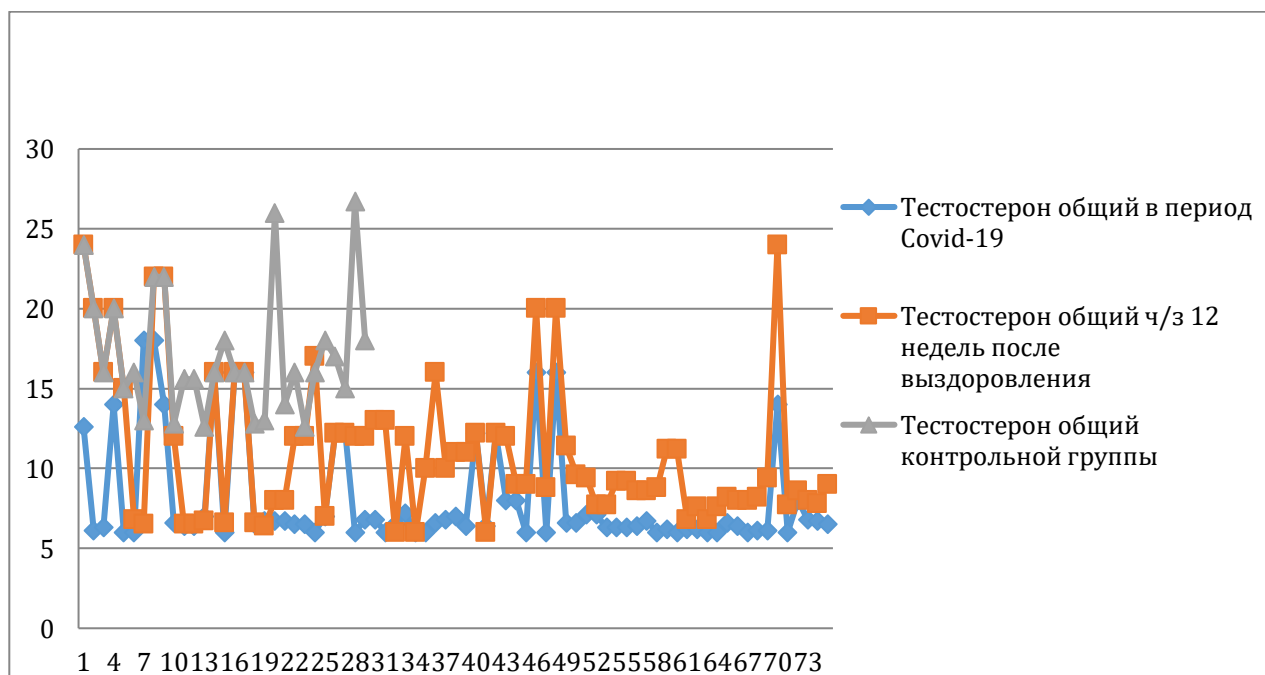


Рисунок 6 – Уровень общего тестостерона в исследуемых группах

Для определения взаимосвязи степени тяжести COVID-19 и уровня общего тестостерона основной группы через 12 недель после выздоровления использовался коэффициент корреляции Спирмена, который показал, что наиболее низкий уровень общего тестостерона определялся у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19. Взаимосвязь степени тяжести COVID-19 и уровня общего тестостерона в основной группе через 12 недель после выздоровления указана в таблице 6.

Таблица 6 – Взаимосвязь степени тяжести COVID-19 и уровня общего тестостерона в основной группе через 12 недель после выздоровления

Степень тяжести COVID-19	Значения уровня общего тестостерона, нмоль/л	Коэффициент корреляции Спирмена	р - критерий
Легкое течение	13,3[6,8;24]	-0,47	р<0,01
Среднетяжелое течение	9,5[6;15]		
Тяжелое и крайне тяжелое течение	8,2[6;12]		

Примечание. Примечание. Отрицательная умеренная достоверная (р<0,01) связь

Для определения взаимосвязи ИМТ и уровня общего тестостерона основной группы через 12 недель после выздоровления использовался коэффициент корреляции Спирмена, который показал, что у пациентов с избыточной массой тела наблюдаются наиболее низкие показатели общего тестостерона. Взаимосвязь ИМТ и уровня общего тестостерона в основной группе через 12 недель после выздоровления указана в таблице 7.

Таблица 7 – Взаимосвязь ИМТ и уровня общего тестостерона в основной группе через 12 недель после выздоровления

ИМТ, кг/м ²	Значения уровня общего тестостерона, нмоль/л	Коэффициент корреляции Спирмена	р - критерий
Нормальная масса тела, 18,5 - 24,9	12,6[6;22]	-0,26	р<0,01
Избыточная масса тела, ≥ 25	9,6[6,4;24]		

Примечание. Отрицательная умеренная достоверная (р<0,01) связь

3.3. Эректильная функция мужчин

Эректильная функция у участников исследования изучалась согласно опроснику Международный индекс эректильной функции (МИЭФ-5). Пациенты анонимно заполнили опросник МИЭФ-5 по оценке выраженности эректильной дисфункции в период болезни COVID-19 и через 12 недель после выздоровления. При анализе опросника МИЭФ-5 было выявлено, что в основной группе с COVID-19 только лишь у 18,6% опрошенных мужчин отсутствовала эректильная дисфункция (ЭД), тогда как легкая степень ЭД отмечена у 13,3%, умеренная степень - у 42,6% и выраженная - у 25,3%, средний балл в этой группе составил 14,8[5;23], ($p<0,01$), что соответствует эректильной дисфункции умеренной степени. Нарушение сексуальной функции оставалось и через 12 недель после выздоровления от коронавирусной инфекции. Получены следующие данные при оценке опросника МИЭФ-5: эректильная дисфункция отсутствовала у 56% обследуемых мужчин, однако нарушения ЭД легкой степени отмечены у 24%, умеренная степень у 13,3%, а выраженные нарушения ЭД отмечены у 6,6% участников исследования. Средний балл в группе - 18,7[5;25], ($p<0,01$), что соответствует эректильной дисфункции легкой степени.

В контрольной группе (средний балл - 24[23;24]), ($p<0,01$), отмечено отсутствие нарушений эректильной функции у обследуемых мужчин. Результаты анкетирования указаны в таблице 8.

Таблица 8 – Результаты опросника МИЭФ - 5 у исследуемых мужчин

Оценка результата	Число пациентов, %			p-критерий
	Основная группа в период COVID-19, баллы, (n = 75, %)	После 12 недель выздоровления, баллы, (n = 75, %)	Контрольная группа, баллы, (n = 29, %)	
Эректильная дисфункция отсутствует (21-25 баллов)	21,5[21;23] (18,6%)	22[21;24] (56%)	24[23;25] (100%)	$p_1<0,01$ $p_2<0,01$

Продолжение таблицы 8

Эректильная дисфункция легкой степени (16-20 баллов)	16,9[16;20] (13,3%)	17,3[16;20] (24%)	0%	$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$
Эректильная дисфункция умеренной степени (11-15 баллов)	12,7[11;15] (42,6%)	12,9[11;15] (13,3%)	0%	$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$
Выраженная эректильная дисфункция (5-10 баллов)	6,5[5;10] (25,3%)	7,8[5;10] (6,6%)	0%	$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$

Примечание. p_1 - критерий достоверно-значимые отличия в период COVID-19 и через 12 недель после выздоровления, p_2 – критерий различия в группе выздоровления и группе контроля.

3.4. Морфологическое состояние эякулята

В ходе обследования получены и обработаны по 29 спермограмм основной группы в период COVID-19 и через 12 недель после выздоровления, а также 29 спермограмм контрольной группы. По результатам исследования эякулята выявлены патологические изменения в основной группе с COVID-19: у 11 (37,9%) пациентов олигоспермия - снижение объема эякулята - 1,6[1;3,3] мл, ($p < 0,01$), у 13 (44,8%) олигозооспермию - снижение общего количества сперматозоидов - 67[17;165] млн ($p < 0,01$), снижение концентрации сперматозоидов - 37[14;66] млн/мл, ($p < 0,01$). Морфологически нормальные сперматозоиды составили 6[2;16] %, ($p < 0,01$). Наблюдается повышение концентрации лейкоцитов в эякуляте у мужчин в период заболевания, по сравнению с показателями через 12 недель после выздоровления, которые при статобработке продемонстрировали статистическую достоверность, ($p < 0,01$). В контрольной группе показатели спермограммы соответствовали общепринятым нормам, согласно критериям, опубликованным в руководстве ВОЗ 5 издания 2010 года по исследованию и обработке эякулята человека. В основной группе после выздоровления у 5 (17,2%) мужчин оставались

сниженные объем эякулята - 2,1[1,3;3,3] мл, ($p<0,01$), концентрация сперматозоидов - 44[15;70] млн/мл, ($p<0,01$) и общее количество сперматозоидов - 104[19;210] млн, ($p<0,01$). Морфологически нормальные сперматозоиды составили 8[2;16] %, ($p<0,01$). У пациентов основной группы наблюдаются статистически достоверные отклонения со стороны общей подвижности сперматозоидов, морфологически нормальных сперматозоидов, которые почти в 2 раза меньше, чем в контрольной группе, ($p<0,01$). Не взирая на различия показателей pH эякулята данные параметр не выходил за рамки физиологического уровня. Параметры эякулята у мужчин в исследуемых группах показаны в таблице 9.

Таблица 9 – Параметры эякулята у мужчин в исследуемых группах

Параметр	Значения параметров эякулята в группах			p – критерий
	Основная группа в период COVID-19 (n = 29)	Основная группа через 12 недель после выздоровления COVID-19 (n = 29)	Контрольная группа (n = 29)	
Объем эякулята, мл	1,6[1;3,3]	2,1[1,3;3,3]	3,5[2,4;5]	$p_1<0,01$ $p_2<0,01$
pH	7,4[7,2;8]	7,4[7,2;8]	7,4[7,3;8]	$p_1=0,2$ $p_2<0,01$
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	37[14;66]	44[15;70]	74[44;99]	$p_1=0,07$ $p_2<0,01$
Общее количество сперматозоидов, млн	67[17;165]	104[19;210]	268[110;445]	$p_1<0,01$ $p_2<0,01$
Общая подвижность сперматозоидов PR + NP, %	41[38;52]	44[38;65]	57[42;75]	$p_1=0,06$ $p_2<0,01$

Продолжение таблицы 9

Морфологически нормальные сперматозоиды, %	6[2;16]	8[2;16]	12[4;23]	$p_1=0,3$ $p_2<0,01$
Патологические формы сперматозоидов, %	93[80;99]	91[84;98]	86[78;96]	$p_1=0,3$ $p_2<0,01$
Количество лейкоцитов в 1 мл, кл/мл	50 344 [19 000;88 000]	36 275 [18 000;60 000]	33 631 [15 000;90 000]	$p_1<0,01$ $p_2=0,5$

Примечание. p_1 - критерий достоверно-значимые отличия в период COVID-19 и через 12 недель после выздоровления, p_2 – критерий различия в основной группе после выздоровления и группе контроля.

Для определения корреляции показателей спермограммы и уровня общего тестостерона через 12 недель после выздоровления использовался коэффициент Спирмена, который показал прямую связь между параметрами: минимальные концентрации показателей спермограммы определялись у лиц с более низким уровнем общего тестостерона. Взаимосвязь качества спермограммы и уровня общего тестостерона в основной группе через 12 недель после выздоровления указана в таблице 10.

Таблица 10 – Взаимосвязь качества спермограммы и уровня общего тестостерона в основной группе через 12 недель после выздоровления

Качество спермограммы	Значения уровня общего тестостерона, нмоль/л	Коэффициент корреляции Спирмена	p - критерий
Нормозооспермия	10[6;20]	0,3	$p=0,11$
Патозооспермия	9[6,6;12]		

Примечание. Положительная умеренная связь

Для определения взаимосвязи степени тяжести COVID-19 и качества спермограммы основной группы через 12 недель после выздоровления, использовался коэффициент корреляции Спирмена, который показал, что у

пациентов, перенесших COVID-19 в более тяжелой форме, наблюдается патоспермия. Взаимосвязь степени тяжести COVID-19 и качества спермограммы основной группе через 12 недель после выздоровления указана в таблице 11.

Таблица 11 – Взаимосвязь степени тяжести COVID-19 и качества спермограммы основной группы через 12 недель после выздоровления

Степень тяжести COVID-19	Качество спермограммы	Коэффициент корреляции Спирмена	p-критерий
Легкое течение	Нормоспермия	-0,43	p<0,05
Среднетяжелое, тяжелое, крайне тяжелое	Патоспермия		

Примечание. Отрицательная умеренная достоверная (p<0,05) связь

3.5. Ультразвуковое исследование предстательной железы у мужчин основной и контрольной группах

По результатам УЗИ выявлены патологические изменения в предстательной железе в основной группе у 24 (32%) исследуемых, средний возраст которых составил 36[20;45] лет, из них диффузные изменения предстательной железы (единичные включения в паренхиме предстательной железы) отмечены у 18 пациентов, средний возраст которых составил 32 лет, гиперплазия предстательной железы (объем предстательной железы > 30см³) у 3 пациентов, средний возраст - 40 лет, признаки кальцинатов в предстательной железе выявлены у 3 больных, средний возраст пациентов составил 44 лет. В контрольной группе патологий в предстательной железе не выявлено.

3.6. Данные компьютерной томографии органов грудной клетки у зараженных мужчин

Обследуемым мужчинам с COVID-19 проведена компьютерная томография органов грудной клетки, в связи с тем, что рентгенография недостаточно информативна при выявлении вирусной пневмонии. Чувствительность компьютерной томографии достигает 90%. КТ ОГК имеет существенное значение для определения вирусной пневмонии на фоне новой коронавирусной пневмонии и мониторинга эффективности терапии. По данным КТ визуализируется

односторонняя или чаще всего двусторонняя вирусная пневмония, характеризующаяся множественными участками уплотнения легочной ткани по типу «матовых стекол» и интерстициальных изменений. В нашем исследовании вирусная пневмония с поражением объема легких от 25 до 75% была выявлена у 41 мужчины.

3.7. Морфология биоптата тестикул больного, умершего от новой коронавирусной инфекции COVID-19

3.7.1 Клинический случай

Пациент Н., 36 лет 30.01.2021 г. поступил в экстренном порядке по скорой медицинской помощи в реанимационное отделение Республиканского Многопрофильного Медицинского Центра РЮО с направительным диагнозом: Новая коронавирусная инфекция. Двусторонняя вирусная пневмония. ДН II.

Жалобы пациент предъявлял на выраженную общую слабость, одышку в покое и при незначительной физической нагрузке, повышение температуры тела до 39° С в течении 8 дней, обильную потливость, озноб.

Анамнез заболевания: вышеуказанные жалобы отмечал на протяжении 8 дней, к врачам не обращался, лечение не получал.

Анамнез жизни: сахарный диабет, онкологические заболевания, гепатиты, туберкулез, венерические заболевания отрицал.

Аллергические реакции на препараты: отрицал.

Объективный статус: состояние тяжелое. Сознание ясное. Кожные покровы бледные, умеренной влажности. Сатурация без дотации кислорода 86%. Частота дыхательных движений 26 в минуту. Артериальное давление 140/90 мм.рт.ст. Пульс 98 ударов в минуту. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Физиологические отправления в норме.

Лабораторные данные: в общем анализе крови отмечается лейкоцитопения - $2,5 \cdot 10^9/\text{л}$ (норма: $4,0-9,0 \cdot 10^9/\text{л}$), лимфоцитопения - 8,2% (норма: 19-37%), в биохимическом анализе крови повышен уровень СРБ - 149 мг/л (норма: 0-4 мг/л), лактатдегидрогеназы - 1010 ед/л (норма: 230-460 ед/л), Д-димера - 3500 нг/мл (норма: 0-250 нг/мл), фибриногена - 3,75 г/л (норма: 1,75-3,5 г/л).

Анализ крови на интерлейкин-6 - 25,12 пг/мл (норма < 7 пг/мл) - выявлено повышение уровня ИЛ-6.

ПЦР тест на COVID-19 положительный.

Заключение компьютерной томографии органов грудной клетки: двусторонняя полисегментарная пневмония вирусной этиологии. КТ 2 (определяются участки уплотнения легочной ткани по типу "матовых стекол" 60%).

Терапия: оксигенотерапия, генно-инженерный биологический препарат, глюкокортикоидная, антикоагулянтная, инфузионная, гастропротекторная, метаболическая терапии.

В ходе лечения на 2 сутки пребывания в реанимационном отделении РММЦ состояние больного резко ухудшилось: стала нарастать одышка, снизилась сатурация кислорода до 45%, отмечена гипотония 60/40 мм.рт.ст, больной был переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). После комплекса реанимационных мероприятий 1.02.21 была констатирована биологическая смерть.

Заключительный посмертный диагноз.

Основное заболевание: Новая коронавирусная инфекция, подтвержденная ПЦР тестом (U07.1)

Осложнения: Двусторонняя вирусная пневмония, вызванная SARS-CoV-2. Тромбоэмболия легочной артерии. Дыхательная недостаточность.

Причина смерти: тромбоэмболия легочной артерии из вен малого таза.

3.7.2. Морфология биоптата тестикул больного, умершего от новой коронавирусной инфекции COVID-19

Результаты биопсии тестикул больного, умершего от новой коронавирусной инфекции: в биоптате тестикул больного 36 лет, умершего от COVID-19, выявлены дегенеративные изменения, характерные для воспалительных процессов абактериального аутоиммунного генеза. Микроскопически отмечены значительные повреждения паренхимы: очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация с деструкцией единичных канальцев, отмечен отек стромы тестикул. В клетках Сертоли обнаружено набухание, разрежение цитоплазмы, определяется

незначительное снижение клеток Лейдига в семенниках, также отмечаются безъядерные участки паренхимы тестикул¹⁰.

3.8. Результаты заместительной терапии тестостероном

3.8.1 Уровень тестостерона

Через 12 недель после выздоровления 29 мужчинам основной группы (средний возраст - 36,9[25;44] лет) с наибольшей степенью снижения уровня общего тестостерона - 9,09[6;11] нмоль/л при наличии жалоб, характерных для эректильной дисфункции, была назначена заместительная терапия тестостероном трансдермальной формы. Аппликация трансдермального геля выполнялась в утренние часы, предпочтительно в одно и то же время, на сухую и чистую кожу плеча или живота. Через 12 недель применения трансдермального тестостерона проанализированы результаты крови на общий тестостерон и индекса массы тела у пациентов. В ходе обследования у участников исследования основной группы наблюдалась нормализация уровня общего тестостерона - 14,5[12,8;18,2] нмоль/л, ($p<0,01$), снижение индекса массы тела у данных пациентов от 30,3 кг/м² до 28,8 кг/м², ($p<0,01$), что является совместно с нормализацией уровня общего тестостерона весьма важным прогностическим показателем улучшения качества жизни и долголетия мужчин, таблица 12.

Таблица 12 – Влияние ЗТТ на уровень общего тестостерона и ИМТ у обследуемых мужчин

Параметр	Средние значения		p-критерий
	Основная группа через 12 недель после выздоровления (n = 29)	Основная группа через 12 недель после ЗТТ (n = 29)	
Тестостерон общий, нмоль/л	9,09[6;11]	14,4[12,8;18,2]	$p<0,01$
ИМТ, кг/м ²	30,3[21;41]	28,8[21;39]	$p<0,01$

Примечание. ЗТТ – заместительная терапия тестостероном

Уровень общего тестостерона у обследуемых мужчин отображен на рисунке 7.

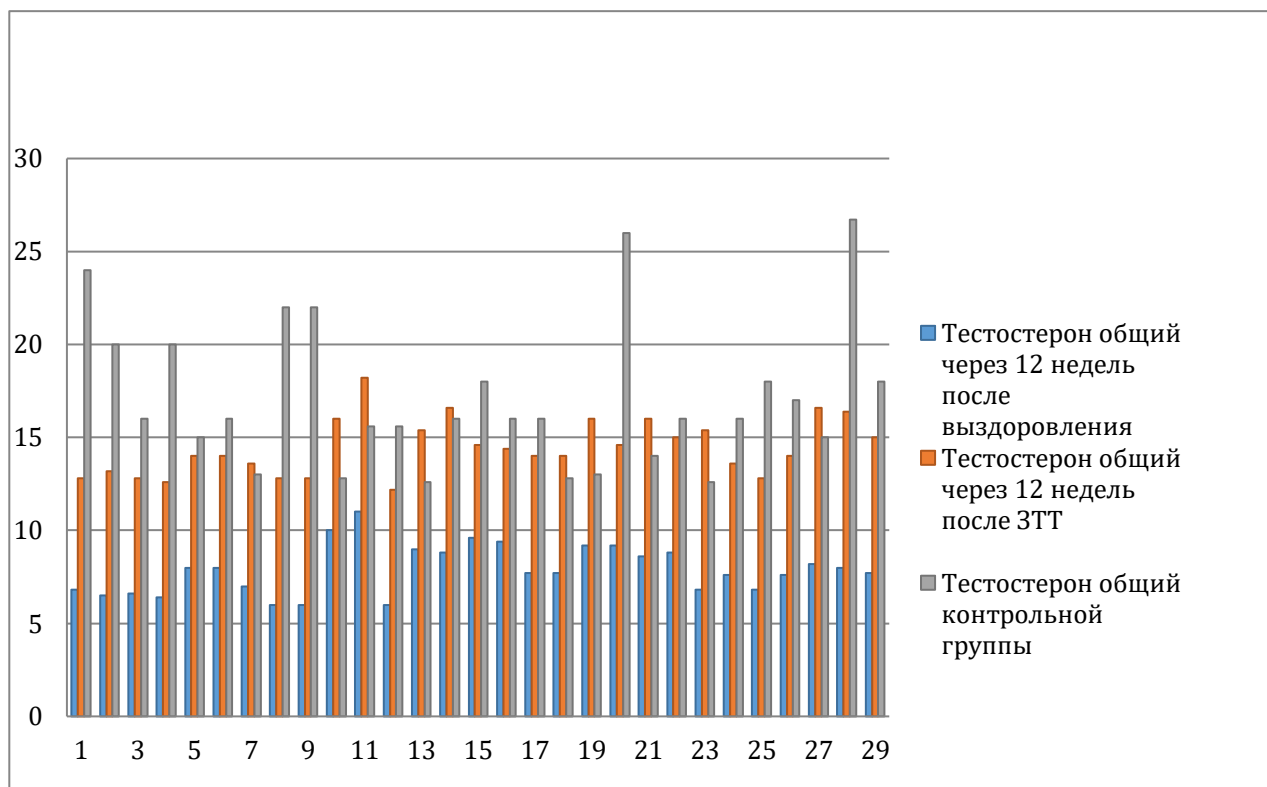


Рисунок 7 – Уровень общего тестостерона у обследуемых мужчин

3.8.2. Эректильная функция после применения заместительной терапии тестостероном

Через 12 недель на фоне ЗТТ все 29 участников исследования основной группы отметили повышение либидо, снижение массы тела, увеличение мышечной массы и работоспособности, улучшение настроения и качества жизни. Согласно результатам анонимного опроса опросника МИЭФ-5, наблюдалась 100% удовлетворенность эректильной функцией, средний балл составил 23[21;25] ($p < 0,01$). Результаты опросника МИЭФ-5 у участников исследования представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Результаты опросника МИЭФ-5 у мужчин через 12 недель после выздоровления и ЗТТ

Оценка результата	Пациенты основной группы, %		p-критерий
	Через 12 недель выздоровления, баллы, (n=75, %)	Через 12 недель после ЗТТ, баллы, (n=29, %)	
Эректильная дисфункция отсутствует (21 - 25 баллов)	22[21;24] (56%)	23[21;25] (100%)	p<0,01
Эректильная дисфункция легкой степени (16 - 20 баллов)	17,3[16;20] (24%)	0%	p<0,01
Эректильная дисфункция умеренной степени (11 - 15 баллов)	12,9[11;15] (13,3%)	0%	p<0,01
Выраженная эректильная дисфункция (5 - 10 баллов)	7,8[5;10] (6,6%)	0%	p<0,01

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Всего в исследовании принимало участие 104 мужчины детородного возраста. Участники были разделены на две группы: основную - состоящую из 75 мужчин репродуктивного возраста 20-45 лет и контрольную группу - состоящую из 29 здоровых мужчин. Всем исследуемым мужчинам проанализированы жалобы, анамнез заболевания, анамнез жизни, рассчитывался индекс массы тела, оценивались показатели эректильной и репродуктивной функции в период COVID-19, через 12 недель после выздоровления и через 12 недель на фоне применения заместительной терапии тестостероном трансдермальной формы.

У наблюдаемых мужчин с COVID-19 в 57,3% случаев отмечались жалобы на повышенную утомляемость, сонливость, снижение памяти, внимания, стреляющие боли в области тестикул, также отмечали нарушение либидо или сексуальной активности. Через 12 недель после выздоровления жалобы сохранялись у 42,6% мужчин. Коморбидные состояния (артериальная гипертензия (АГ) и ожирение) отмечены в основной группе у 31 (41,3%) пациента.

Согласно данным некоторых проспективных исследований, у людей с нормальными показателями массы тела (ИМТ в диапазоне 19–24 кг/м² для женщин и 20–25 кг/м² для мужчин), наблюдается увеличение продолжительности жизни» [238]. В 1947 году J. Vague впервые обратил внимание на проблему риска серьезных заболеваний, сопряженных с ожирением и выделил два типа отложения жировой ткани: андройдный и гиноидный. Он отметил риск развития у пациентов сахарного диабета и сердечно-сосудистых осложнений при андройдном типе ожирения [237]. С течением времени, по данным различных исследований по оценке риска развития сопутствующих заболеваний в зависимости от типа распределения жировой ткани, было доказано: «абдоминальное ожирение – является самостоятельным фактором риска дислипидемии, нарушений углеводного обмена и свертывающей системы крови, независящий от степени ожирения в целом» [187]. По мнению ряда авторов, при абдоминальном ожирении развивается инсулинорезистентность, в результате изменений метаболизма висцеральной

жировой ткани, повышающая уровень лептина, резистина, фактора некроза опухоли альфа, ИЛ-6, адипсина, белка, стимулирующего ацетилирование, ингибитора 1-го типа активатора плазминогена, ангиотензиногена, висфатина, апелина, при которых прогрессируется инсулинорезистентность и снижается уровень факторов, ингибирующих ее развитие - адипонектина. У пациентов с ожирением продуцируется повышенное количество цитокинов [152].

По нашим данным 46 (61,3%) мужчин из основной группы имели повышенный индекс массы тела, средний показатель ИМТ в основной группе с COVID-19 составил 28,1[21;41] кг/м², ($p < 0,01$). У обследуемых пациентов оказалось, что в контрольной группе 6,8% молодых мужчин имеют избыточную массу тела, в то время как в основной группе мужчин, перенесших COVID-19, доминируют пациенты с избыточной массой тела и ожирением до морбидной формы. Это подтверждает ранее полученные данные о том, что COVID-19 чаще всего поражает пациентов с избыточной массой тела и ожирением, что представляет собой хроническое воспаление [49, 103, 198].

В различных литературных источниках имеются данные о том, что у пациентов, зараженных COVID-19, выявляются изменения ряда лабораторных показателей в сыворотке крови. Тяжелое течение вирусной инфекции сопровождается наиболее выраженными изменениями этих показателей. Согласно исследованиям W. Guan и совместно с другими авторами в 2020 году проанализированы лабораторные данные 1099 пациентов с COVID-19, в результате которых у 926 отмечалось легкое, а у 173 – тяжелое течение ковидной инфекции. При сравнительном анализе показателей клинического анализа крови было выявлено, что у 4,8% выявлен лейкоцитоз с легким течением заболевания и у 11,4% с тяжелым течением, лейкопения при легком течении была отмечена у 28,1%, а при тяжелом течении у 61,1% больных. По некоторым источникам у 40% больных наблюдается лейкопения. Лейкопения, лимфоцитопения и эозинофильная цитопения характерны для пациентов с коронавирусной инфекцией и, вероятнее всего связаны с подавлением гемопоэза, то есть с непосредственным влиянием вируса на продукцию клеток в костном мозге [132, 162, 164].

По данным нашего исследования в ходе обработки результатов общеклинического анализа у 20 мужчин основной группы на фоне COVID-19 была выявлена лейкопения, средняя концентрация лейкоцитов составила $5,2 \cdot 10^9/\text{л}$.

Имеются данные о поражении печени у больных, зараженных COVID-19, проявляющееся транзиторным повышением уровня сывороточных аминотрансфераз, редко являющихся лабораторными признаками печеночно-клеточной недостаточности, явлениями внутрипеченочного холестаза. COVID-19-ассоциированное повреждение печени называется любое повреждение печени, возникшее в результате прогрессирования и лечения новой коронавирусной инфекции у зараженных больных с ранее существующей патологией печени или без неё. Выявлено, что почти у 50% пациентов со среднетяжелым или тяжелым течением COVID-19 обнаружено повышение уровня печеночных аминотрансфераз.

Патогенез повреждения печени при новой коронавирусной инфекции характеризуется несколькими механизмами:

1. Прямое повреждающее действие COVID-19 на холангиоциты. В различных исследованиях имеются данные о повышенной экспрессии рецептора АПФ-2 в холангиоцитах, что позволяет предположить прямое воздействие вирусной клетки на холангиоциты, а также напрямую связываться с АПФ-2-позитивными холангиоцитами и вызывать нарушение функции печени. В 2,6% гепатоцитов и 59,7% холангиоцитов выявлена экспрессия белка АПФ-2, что доказывает влияние новой коронавирусной инфекции на холангиоциты, вызывающее нарушения работы печени [126].

2. Иммуноопосредованная воспалительная реакция при тяжелых формах COVID-19 сопровождается высокой концентрацией воспалительных белков СРБ, D-димера, интерлейкина-6, ферритина, которые повреждают печень [228]. Повышение печеночных трансаминаз при различных вирусных инфекциях, таких как вирус простого герпеса, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, аденовирус, связано с отражением активации системной иммунно-воспалительной реакции, вызванное циркулирующими цитокинами. Возможно, что аналогичные механизмы

проявляются в поврежденной печени при COVID-19, для которого характерно состояние цитокинового шторма.

3. В результате гипоксии, связанной с вирусной пневмонией, может способствовать повреждению работы печени или даже вызвать печеночную недостаточность у больных с тяжелым течением COVID-19 [252].

4. Токсическое медикаментозное повреждение печени. Ряд лекарственных препаратов, прописанных в клинических рекомендациях по лечению больных с новой коронавирусной инфекцией: гидроксихлорохин, лопинавир/ритонавир, тоцилизумаб и другие - могут быть потенциально гепатотоксичными [96].

5. Прогрессирование ранее диагностированных существовавших заболеваний печени. К группе риска инфицирования COVID-19 относятся пациенты с хроническими заболеваниями печени (особенно аутоиммунные) и перенесшие трансплантацию печени, получающие иммуносупрессивную терапию. Согласно рекомендациям Европейского общества по изучению печени/Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний (EASL-ESCMID): не рекомендуется снижать иммуносупрессивную терапию пациентам с аутоиммунным заболеванием печени. Снижение иммуносупрессивной терапии возможно при тяжелом течении COVID-19, к примеру, при лекарственно-индуцированной лимфопении или бактериальной/грибковой суперинфекции) [89, 97]. Примерно в 50% случаев выявляются нарушения функциональных проб печени: аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы у госпитализированных больных с COVID-19, а у пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекцией отмечаются значительные повышения уровней аминотрансфераз [161, 178].

При аутопсии в печени пациентов, зараженных COVID-19 описываются умеренный микровезикулярный стеатоз, лобулярное и портальное воспаление [168]. Причиной повышения уровней аминотрансфераз является не только патология печени, их повышение может быть следствием миозита, которое наблюдается при тяжелом течении гриппа [130]. Некоторые исследования пишут о прямом цитотоксическом воздействии вируса в результате его активной

репликации в печеночных клетках путем связывания вирусной клетки с клетками-мишенями через рецепторы АПФ-2. А так как в гепатоцитах и холангиоцитах находится большое количество рецепторов АПФ-2, печень и билиарная система являются потенциальными мишенями для коронавирусной инфекции [44].

У участников основной группы в период COVID-19 в ходе обработки биохимического анализа в 61,3% обнаружено поражение печени на фоне заражения новой коронавирусной инфекции, а именно транзиторное повышение трансаминаз. Диапазон трансаминаз составил: АЛТ от 9 до 270 ед/л, АСТ от 10 до 230 ед/л.

Из работ Rapisso M. известно, что фибриноген является маркером гиперкоагуляции, степень увеличения которого показывает тяжесть воспалительного процесса. У пациентов с крайне-тяжелым течением заболевания происходит серьезное падение содержания фибриногена < 1 г/л, в связи с усугублением коагулопатии и риска геморрагических осложнений [193]. У больных коронавирусной инфекцией часто отмечается повышение фибриногена, что было показано в нашем исследовании. У 41,3% обследуемых мужчин выявлен высокий фибриноген, средняя концентрация фибриногена составила 3,4 г/л.

Исследование уровня С-реактивного белка в период пандемии новой коронавирусной инфекции является одним из важных критериев определения тяжести течения для врача клинициста. По данным ресурса UpToDate: концентрация СРБ при тяжелом течении COVID-19, превышает 100 мг/л (нормальное значение — менее 5 мг/л) [1]. Контроль маркеров воспаления в биохимическом анализе крови при подтвержденном COVID-19 включен в национальные рекомендации многих стран, в том числе в России. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» (версия 11 от 07.05.2021) трактуют СРБ как важный лабораторный маркер активности процесса в легких при COVID-19. СРБ при среднетяжелом течении заболевания определяется не позднее 24 ч после поступления, затем не реже 2 раз в неделю, а при тяжелом течении не реже 1 раза в 2 дня. Повышение уровня СРБ имеет существенное значение и характеризует объем поражения легочной ткани, при котором необходимо начать

противовоспалительную терапию. Определение концентрации СРБ в сыворотке крови инфицированного COVID-19 играет основную роль в тактике ведения больного и позволяет оценивать тяжесть течения заболевания, распространенность воспалительного процесса и вероятный прогноз исхода данного заболевания. При среднетяжелом течении COVID-19 наблюдается повышенный уровень СРБ - более 10 мг/л, а при нарастании интерлейкина-6 одновременно увеличивается концентрация СРБ и СОЭ. Рекомендуется мониторинг уровня СРБ при развитии ОРДС вместе с другими маркерами (ИЛ-6, D-димер, ферритин, фибриноген, лактатдегидрогеназа) до получения стойкого снижения до нормальных значений. Нарастающий уровень СРБ наряду с нарастанием ферритина является маркером прогрессирующего синдрома активации макрофагов. Кроме того, уровень СРБ у больных с новой коронавирусной инфекцией повышается при развитии сердечно-сосудистых осложнений. Уровень СРБ включен в перечень критериев, который определяет дальнейшую патогенетическую терапию COVID-19 у конкретного больного. К примеру, для назначения ингибиторов янус-киназ или ингибитора ИЛ-17 необходимо диагностировать уровень СРБ превышающий 3–6 норм, ингибиторов или блокаторов ИЛ-6 – в пределах 6–9 норм. Концентрация СРБ менее 10 мг/л является критерием выписки больного из стационара и продолжения долечивания в амбулаторных условиях (до получения результата лабораторного исследования биологического материала на наличие рибонуклеиновой кислоты (РНК) COVID-19) [14].

В нашей научной работе повышенный уровень СРБ был выявлен у 86,6% мужчин основной группы. Уровень СРБ варьировал от 4 до 135 мг/л.

Все коронавирусы относятся к семейству оболочечных вирусов, покрыты липидной оболочкой и лишены основных метаболических процессов, следовательно, для производства новых вирионов происходят значительные изменения в клеточной липидоме хозяина, управляя липидным обменом в клетках хозяина на различных стадиях жизненного цикла [131, 153, 248]. Для репликации вирус меняет синтез, транспорт и метаболизм липидов в клетках-хозяина с образованием двойных мембранных везикул. Липиды выполняют ключевую роль

в вирусной инвазии, прикреплении, слиянии с клеточной мембраной и последующей репликации. Ученые обнаружили, что липиды служат источником энергии и участвуют в жизненном цикле COVID-19. Было отмечено повышение липогенеза у инфицированных больных по сравнению со здоровыми людьми [225]. Липиды клеток-хозяина индуцируют процесс прикрепления вируса в клетку. Проникновение COVID-19 происходит путем связывания вирусного спайкового S-белка с рецептором АПФ-2, который локализуется в липидных рафтах, богатые холестерином. Липидные рафты имеют высокие концентрации сфингомиелина, сфингогликолипидов и холестерина. Следовательно, холестерин, присутствующий в клеточной мембране и вирусной оболочке улучшает экспрессию рецептора АПФ-2, облегчая взаимодействие между S-белком и рецептором АПФ-2. В то же время замечено, что уровень холестерина у пациентов с COVID-19 был изменчив среди инфицированных пациентов. Было обнаружено значительное снижение содержания сфинголипидов, глицерофосфолипидов и жирных кислот в сыворотке крови больных [78, 79, 196].

В нашем исследовании у обследуемых мужчин основной группы в 45,3% случаев была выявлена гиперхолестеринемия, средний уровень общего холестерина составил 5,1 ммоль/л.

Согласно многочисленным исследованиям известно, что при цитокиновом шторме происходит дисбаланс синтеза широкого спектра цитокинов (как провоспалительных и иммунорегуляторных, так и противовоспалительных) и хемокинов, что впоследствии вызывает патологическую активацию врожденного и приобретенного иммунитета. К ним относятся IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-17, IL-18, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, фактор некроза опухоли α , ИФН γ -индуцируемый белок 10, интерферон альфа и интерферон бета, моноцитарный хемоаттрактантный белок 1, макрофагальный воспалительный белок 1 α , хемокины (CCL1, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10 и другие). При заражении новой коронавирусной инфекцией у больных наблюдается выраженное повышение концентрации данных цитокинов, особенно характерные для тяжелого

течения заболевания [169, 172]. В спектре цитокинов, интерлейкин-6 принимает активное участие в цитокиновом шторме при COVID-19 [98].

В нашем исследовании повышение уровня интерлейкина-6 было отмечено у 66,6% обследуемых мужчин с COVID-19. Диапазон интерлейкина-6 составил от 5 до 31 пг/мл¹¹. Значительное превышение концентрации данного цитокина было отмечено у лиц с тяжелым течением COVID-19 и сопутствующим ожирением.

Данные лабораторных показателей свидетельствуют о тропности новой коронавирусной инфекции к различным органам в связи с наличием в них рецепторов АПФ-2 и TMPRSS2, их уровень отражает тяжесть воспаления в органах мишени [24].

В ранее проведенных работах авторов было показано, что тестикулы выполняют две функции: эндокринную - синтез основного стероидного гормона тестостерона в клетках Лейдига и репродуктивную - образование сперматозоидов в извитых семенных канальцах. Работу тестикул регулирует гипоталамо-гипофизарная ось. Гипоталамус вырабатывает гонадотропин-рилизинг-гормон, оказывающий стимулирующее влияние на синтез аденогипофизом гонадотропинов ЛГ и ФСГ. ЛГ выполняет важную роль в синтезе тестостерона в клетках Лейдига [75, 90, 129]. В норме около 98% тестостерона циркулирует в организме в связанном с альбумином и ГСПГ, 2% тестостерона находится в свободном виде [181818, 99, 145, 208, 223]. Роль тестостерона многогранна: дифференцировка и стимуляция мужских половых органов, рост волос по-мужскому типу на кожных покровах лица, подмышечных впадин, лобка, задержка азота, распределение подкожного жира по-андрогеному типу, увеличение объема скелетных мышц, линейный рост тела, стимуляция эритропоэза, также тестостерон необходим для сперматогенеза на ранних этапах совместно с ФСГ, необходимый для созревания сперматозоидов [219].

Глюкокортикоидная терапия может влиять на гипотало-гипофизарно-гонадную ось, но кортикостероиды снижают ЛГ, а не стимулируют его. В нашем исследовании у мужчин в период COVID-19 наблюдалось повышение уровня ЛГ в 41,3% случаев, а также через 12 недель после выздоровления - в 33,3% случаев, что

свидетельствует о наличии первичного гипогонадизма у пациентов как в период COVID-19, так и после выздоровления. Соотношение ФСГ/ЛГ был снижен в группе с COVID-19, что также является критерием нарушения гонадной функции человека.

У обследуемых мужчин в период болезни COVID-19 отмечено снижение уровня общего тестостерона у 60 (80%) участников исследования, средняя концентрация общего тестостерона составила 8,1[6;18] нмоль/л, ($p < 0,01$), через 12 недель после выздоровления тестостерон оставался сниженным у 48 (64%) мужчин, средний уровень общего тестостерона составил 10,9[6;24] нмоль/л, ($p < 0,01$).

В связи с полученными результатами уровня общего тестостерона у обследуемых мужчин основной группы, можно предположить, что вирус проникает через гематотестикулярный барьер и негативно воздействует на тестикулярные клетки, вызывая снижение уровня тестостерона у молодых мужчин с COVID-19 почти в 2 раза от установленной нормы в 12,1 ммоль/л, по сравнению с контрольной группой, средний показатель которого составил 17[12,6;26,7] нмоль/л. Необходимо отметить, что у пациентов со среднетяжелым, тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 и сопутствующей избыточной массой тела были обнаружены минимальные концентрации общего тестостерона в сыворотке крови. Таким образом, результаты нашей научной работы подтверждают негативное влияние новой коронавирусной инфекции на мужское здоровье, подавив у большинства участников нашего исследования главный андрогенный гормон тестостерон, не только в период самой болезни, но и через 12 недель после выздоровления от COVID-19. В нашем исследовании, мы не выявили транзиторного характера снижения уровня общего тестостерона, как было описано в одном из клинических исследований Астраханского медицинского центра [6]. Напротив, с появлением глобальной вспышки новой коронавирусной инфекции, в 2020 году опубликованы многочисленные клинические исследования зарубежных коллег, где подтверждается негативное влияние COVID-19 на снижение эректильной и репродуктивной функции у мужчин, воздействуя на клетки Лейдига,

тем самым подавляя уровень общего тестостерона, что вызывает гипогонадизм и ухудшение параметров спермограммы [43, 106, 174, 245].

В настоящее время активно изучается проблема мужского здоровья, вызванная вирусом COVID-19. Известно, что вирус агрессивен не только в отношении легочной ткани, но и в отношении мужской половой системы. Обнаружена тропность вирусной клетки к тестикулярной ткани через экспрессию S-белка вируса к рецепторам АПФ-2. При проникновении вируса в клетку-хозяина поражается тестикулярная ткань по действием гипертермии, оксидативного стресса, гиперпродукции цитокинов, эндотелиальной дисфункции. Большой интерес приобретает изучение возможной связи между перенесенной новой коронавирусной инфекцией и ухудшением эректильной функции [38, 154, 188, 195, 207].

В разных странах мира распространенность эректильной дисфункции в среднем колеблется до 30%. В Великобритании, к примеру, нарушение эректильной функции зафиксировано у 13% мужчин, в Испании – у 20%, во Франции у 30% мужчин, в Бельгии до 60% мужчин [66, 240]. По результатам эпидемиологического исследования Д.Ю. Пушкаря и соавт. о распространенности эректильной дисфункции на территории Российской Федерации, эректильная дисфункция легкой степени была отмечена у 71,3% мужчин, средней степенью дисфункции страдают около 6,6%, тяжелой степенью - 12% исследуемых [46].

Влияние COVID-19 на эректильную функцию связано не только с эндотелиальной дисфункцией, сосудистым поражением или влиянием высоких доз глюкокортикоидов при лечении тяжелого COVID-19 на гематотестикулярный барьер, но и с наличием гипогонадизма, который возникает при атаке воспалительных цитокинов, гиперактивации окислительного стресса на клетки Лейдига, что, вероятно, приводит к снижению синтеза общего тестостерона и впоследствии - к гипогонадизму. Стоит учесть тот факт, что в нашем исследовании преобладали мужчины, получающие лечение без приема глюкокортикоидных препаратов в амбулаторных условиях, и у них тоже имелись жалобы, связанные со снижением сексуальной функции при имеющемся низком уровне тестостерона.

Наше исследование показало связь между сниженным уровнем общего тестостерона и эректильной дисфункцией, что подтверждает роль гипогонадизма в эректильной функции у мужчин.

По результатам опросника МИЭФ-5 было выявлено, что в основной группе у мужчин с COVID-19 в 18,6% случаев отсутствовала эректильная дисфункция (ЭД), тогда как легкая степень ЭД отмечена у 13,3%, умеренная степень - у 42,6% и выраженная - у 25,3%. Средний балл в этой группе составил 14,8 баллов ($p < 0,01$), что соответствует эректильной дисфункции умеренной степени. Эректильная дисфункция также сохранялась у мужчин в основной группе после перенесенной новой коронавирусной инфекции через 12 недель после выздоровления. Получены следующие данные при оценке опросника МИЭФ-5 (средний балл - 18,7, что соответствует эректильной дисфункции легкой степени, ($p < 0,01$)): эректильная дисфункция отсутствовала у 56% обследуемых, нарушения ЭД легкой степени отмечены у 24%, умеренная степень - у 13,3%, а выраженные нарушения ЭД отмечены у 6,6% мужчин. Тогда как в контрольной группе (средний балл - 24) отмечено отсутствие нарушений эректильной функции у исследуемых мужчин.

Объем эякулята играет существенную роль при обследовании у мужчин для оценки репродуктивной функции, в частности изучение гаметогенеза. После 22-й недели эмбриогенеза наступает дифференциация половых клеток в сперматогонии. Процесс образования сперматогониев в сперматозоиды называется сперматогенезом, которое продолжается до глубокой старости. Процесс сперматогенеза происходит в извитых семенных канальцах, которые выстланы сперматогенным эпителием и клетками Сертоли. Сперматогенез строго регулируется базальной мембраной семенных канальцев, гематотестикулярным барьером, специализированными контактами клеток Сертоли и развивающихся сперматид. Продолжительность жизненного цикла сперматозоидов составляет 70 дней. Сперматогенез включает 3 последовательные стадии:

1. Стадия митоза, при котором происходит размножение сперматогониев. Образуются сперматоциты первого порядка

2. Стадия мейоза. Сперматоциты первого порядка делятся на сперматоциты второго порядка, после второго деления на сперматиды.

3. Спермиогенез. На данном этапе сперматиды подвергаются различным изменениям: утрачивается большая часть цитоплазмы, формируются акросома и жгутик, ядро начинает удлиняться, смещается к периферии, затем происходит модификация хроматина. Сперматиды превращаются в сперматозоиды, которые созревают в придатке яичка. Сперматозоид является зрелой мужской половой клеткой, содержащий гаплоидный набор хромосом, т.е. 23 хромосомы. Сперматозоид необходим для оплодотворения яйцеклетки.

Пролиферация половых клеток находится в зависимости от гонадотропина, который связывается через G-белок связанные рецепторы, расположенные на клетках Сертоли. Вместе с тем важна концентрация гормона - тестостерона, который так же участвует в процессе сперматогенеза через андрогенные рецепторы на клетках Сертоли. Тестостерон стимулирует размножение сперматогониев и в стадии мейоза деление сперматоцитов. Известно, что даже незначительные колебания уровня тестостерона могут привести к дефектам в семенной жидкости и к бесплодию [4, 94, 120, 134, 143]. Базальная мембрана имеет толщину около 0,15 мкм и состоит из коллагена четвертого типа, ламинина, гепарансульфата, энтактина и протеогликанов. При различных патологических процессах базальная мембрана меняет свою структуру: утолщается, появляются иммунные комплексы, что в дальнейшем приводит к нарушению сперматогенеза - азооспермии, олигозооспермии [11, 104, 114, 148].

Отсутствие наступления беременности в семейных парах, связанное с мужским бесплодием, требует тщательной диагностики как эректильной, так и репродуктивной функции на всех этапах [81, 107, 138, 150, 210].

По результатам исследования спермограммы выявлены патологические изменения в основной группе в период новой коронавирусной инфекции у 11 (37,9%) пациентов снижение объема эякулята, снижение общего количества сперматозоидов у 13 (44,8%). В контрольной группе показатели спермограммы соответствуют общепринятым нормам, согласно критериям, опубликованным в

руководстве ВОЗ 5 издания 2010 года по исследованию и обработке эякулята человека. В основной группе после выздоровления через 12 недель, объем эякулята, концентрация сперматозоидов и общее количество сперматозоидов оставались также сниженными у 5 (17,2%) мужчин. У исследуемых мужчин после выздоровления наблюдаются статистически достоверные отклонения со стороны общей подвижности сперматозоидов, морфологически нормальных сперматозоидов, которые почти в 2 раза меньше, чем в группе здоровых мужчин, ($p < 0,01$). Нами отмечено, что минимальные концентрации данных показателей определялись у лиц с более низким уровнем общего тестостерона и тяжелой формой COVID-19. В результате была обнаружена корреляция новой коронавирусной инфекции и объемом эякулята: чем тяжелее было течение COVID-19, тем более выраженным было снижение объема эякулята, а также концентрация и количества сперматозоидов, что является одним из ведущих показателей репродуктивной функции у мужчин. Таким образом, при сравнении основной и контрольной групп получены статистически значимые ($p < 0,05$) различия в характеристиках всех исследуемых показателей эякулята.

Результаты микроскопического исследования тестикул больного 36 лет, умершего от COVID-19, отражают аутоиммунный воспалительный процесс, в котором отсутствует бактериальная инфекция, можно предположить, что данные изменения обусловлены вирусной инфекцией, поражающая не только легочную ткань, но и тестикулярную ткань. В тестикулярной ткани отмечается лимфогистиоцитарная инфильтрация, страдают клетки Сертоли, отвечающие за сперматогенез, клетки Лейдига, что отражается на функциональном состоянии тестикул: выявлено снижение тестостерона и нарушение параметров семенной жидкости.

Еще со времен Гиппократ (460-377 гг. до н.э.) и Аристотеля задавались вопросом о влиянии мужских гормонов на организм мужчин. Впервые заместительную андрогенную терапию применил французский физиолог и невролог Чарльз Эдуард Броун-Секар (1817-1894). Ученый впрыскивал гормон тестостерон себе под кожу бедра, замечая улучшение самочувствия, в 1871 году

описал свои изменения, в виде повышения работоспособности, повышения мышечной силы. В 1939 году Ружичко и Бутенандте получили нобелевскую премию за открытие тестостерона из холестерина. А в 1940 году вышел первый синтетический андроген - тестостерон пропионат [3].

По данным результатов Массачусетского исследования старения мужчин (Mass Aging Study, MMAS) в 2002 году, при снижении показателей тестостерона происходят патологические изменения в различных органах и тканях, что приводит к ухудшению качества жизни мужчины. К примеру, у мужчин развивается эректильная дисфункция, негативно влияющая на их соматическое и психическое здоровье [76].

В 2014 году Европейская ассоциация урологов, Российская ассоциация эндокринологов рекомендует на начальном этапе дефицита тестостерона применять трансдермальную форму тестостерона, который является "золотым стандартом" среди накожных форм тестостерона, также имеются многочисленные клинические исследования с доказательной базой, описывающие эффективность его применения при лечении уроандрологических пациентов [102, 108, 137, 242, 249]. Трансдермальный гель совершил серьезный прорыв в заместительной терапии: не нужно делать многократные инъекции, снижен риск развития побочных эффектов (супрафизиологические пики, повышение гемоглобина и гематокрита), возможность быстрой отмены [74, 109, 167, 184, 255].

В основной группе в период COVID-19 замечено статистически достоверное снижение уровня общего тестостерона, через 12 недель после выздоровления наблюдается некоторое повышение андрогенного гормона, однако по сравнению с контрольной группой его уровень остается статистически низким. Немаловажным признаком улучшения качества жизни здорового мужчины является сохранение его эректильной функции. В ходе исследования по данным опросника МИЭФ-5 выявлено серьезное снижение сексуальной функции у большей половины мужчин репродуктивного возраста 20-45 лет РЮО на фоне новой коронавирусной инфекции, сохраняющаяся даже после выздоровления.

Однако при 12-недельном применении заместительной терапии тестостероном трансдермальной формы выявлено повышение до физиологического уровня общего тестостерона у мужчин основной группы - 14,4[12,8;18,2] нмоль/л, ($p<0,01$), также отмечено значительное улучшение и восстановление эректильной функции по результатам опросника МИЭФ-5 - 23 балла, ($p<0,01$), отсутствие жалоб у молодых мужчин на нарушения эректильной функции. Полученные результаты являются благоприятным прогнозом для здорового и активного долголетия мужчин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках научно-квалификационной работы проведена комплексная оценка влияния COVID-19 на репродуктивную и эректильную функцию у молодых мужчин. Нами отмечены негативные последствия новой коронавирусной инфекции на мужское здоровье. Выявлено статистически значимое снижение уровня общего тестостерона, снижение сексуальной функции, снижение объема эякулята, общего количества сперматозоидов и их концентрации у молодых мужчин основной группы, перенесших COVID-19, а также снижение клеток Лейдига, набухание клеток Сертоли в биоптате тестикул умершего больного от COVID-19.

Таким образом, полученные результаты необходимо учитывать для выявления риска развития нарушений половой функции после перенесенной новой коронавирусной инфекции указанной категории мужчин и активного наблюдения за состоянием здоровья, в особенности за лицами с избыточной массой тела.

ВЫВОДЫ

1. У мужчин в возрасте 20-45 лет, перенесших COVID-19, наблюдается эректильная дисфункция в 44% случаев;
2. Распространенность гипогонадизма среди мужчин репродуктивного возраста, перенесших новую коронавирусную инфекцию, составляет 64%;
3. У мужчин репродуктивного возраста, перенесших COVID-19, развивается олигоспермия и олигозооспермия в 17,2% случаев, способствующих снижению репродуктивной функции;
4. У мужчин репродуктивного возраста с гипогонадизмом, развившемся вследствие перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19, трансдермальная форма тестостерона демонстрирует высокую эффективность в плане восстановления эректильной функции и показателей тестостерона.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

С учетом влияния новой коронавирусной инфекции COVID-19 на тестикулярную функцию и сперматогенез, влекущие за собой бесплодие, рекомендуется исследование на наличие или исключение гипогонадизма у мужчин детородного возраста;

У молодых мужчин репродуктивного возраста, перенесших COVID-19, необходимо исследовать параметры эякулята не ранее, чем через 12 недель после выздоровления;

Мужчинам, перенесших COVID-19 с развитием гипогонадизма рекомендуется заместительная терапия тестостероном.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные результаты исследования позволяют определить перспективы дальнейшей разработки темы:

- необходим более детальный анализ влияния новой коронавирусной инфекции на репродуктивную и эректильную функции у молодых мужчин;
- необходимо проведение крупномасштабных проспективных исследований среди молодых мужчин, оценивающих степень распространенности гипогонадизма;
- дальнейшее изучение влияния коронавируса на поражение тестикулярного аппарата у мужчин репродуктивного возраста после перенесенного COVID-19.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АД – артериальное давление
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АСТ – аланинаминоаспартаза
- АПФ-2 – ангиотензинпревращающий фермент 2
- АПЦ – амбулаторно-поликлинический центр
- АФК – активные формы кислорода
- ВВП – валовой внутренний продукт
- ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
- ГРГ – гонадотропин-рилизинг гормон
- ГСПГ – гормон, связывающий половые гормоны
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЗТТ – заместительная терапия тестостероном
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИЛ-6 – интерлейкин 6
- ИМТ – индекс массы тела
- ИФА – иммуноферментный анализ
- КНР – Китайская Народная Республика
- КТ – компьютерная томограмма
- ЛГ – лютеинизирующий гормон
- ЛДГ – лактатдегидрогеназа
- МИЭФ-5 – международный индекс эректильной функции
- НАДФ-Ноксидаза – никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидаза
- НАДФ-Ноксидредуктаза–
 никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидредуктаза
- ОГК – органы грудной клетки
- ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
- ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
- ПОЛ – перекисное окисление липидов

ПСА общий – простатспецифический антиген общий

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РММЦ – Республиканский Многопрофильный Медицинский Центр

РНК – рибонуклеиновая кислота

РЮО – Республика Южная Осетия

СРБ – С-реактивный белок

США – Соединенные Штаты Америки

ТТГ – тиреотропный гормон

Т4-свободный – тироксин свободный

УЗИ – ультразвуковая диагностика

ФСГ/ЛГ – соотношение фолликулостимулирующего гормона к лютеинизирующему

ХС – холестерин общий

ЧДД – частота дыхательных движений

ЭД – эректильная дисфункция

EASL-ESCMID – Европейское общество по изучению печени/Европейское общество клинической микробиологии и инфекционных заболеваний

EAU – Европейская Ассоциация Урологов

CCCL-1 – хемокиновый (мотив CC) лиганд 1

CCCL-3 – хемокиновый (мотив CC) лиганд 3

CCCL-5 – хемокиновый (мотив CC) лиганд 5

COVID-19 – новая коронавирусная инфекция

CXL8 – хемокиновый (мотив C-X-C) лиганд 8

CXL9 – хемокиновый (мотив C-X-C) лиганд 9

CXL10 – хемокиновый (мотив C-X-C) лиганд 10

GCSF – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

IL1 α – интерлейкин 1альфа

IL1b – интерлейкин 1бета

IL2 – интерлейкин 2

IL7 – интерлейкин 7

IL10 – интерлейкин 10

MCP1 – моноцитарный хемоаттракционный белок 1

MIP1A – макрофагальный воспалительный белок 1-альфа

NAD⁺ – никотинадениндинуклеотид

p-критерий – критерий достоверности

pH – показатель кислотности среды

RT-PCR – полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией

SARS-CoV-2 – оболочечный одноцепочный (+)РНК-вирус, относящийся к подроду Sarbecovirus рода Betacoronavirus

SpO₂ – сатурация кислорода

TMPRSS2 – трансмембранная сериновая протеаза

TNF α – фактор некроза опухоли альфа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаев, Р. Ю. Изменения маркеров гематологического, биохимического и коагулологического анализов крови при новой коронавирусной инфекции COVID-19 / Р. Ю. Абдуллаев, О. Г. Комиссарова // Consilium Medicum. – 2020. – Т. 22. – № 11. – С. 51–55. – DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200369.
2. Алчинбаев, М. К. Оценка результатов анкетирования мужчин в рамках школы мужского здоровья / М. К. Алчинбаев // Урология. – 2016. – № 1. – С. 75–81.
3. Аметов, А. С. Эволюция тестостеронзаместительной терапии. новые формы - новые возможности / А. С. Аметов, Е. Ю. Пашкова // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2017. – Т. 19. – № 2. – С. 55–65.
4. Андреева, М. В. Количественный кариологический анализ незрелых половых клеток из эякулята при нормальной концентрации сперматозоидов / М. В. Андреева, М. И. Штаут, Л. Т. Добродеева, Т. М. Сорокина, В. Б. Черных, Л. Ф. Курило // Андрология и генитальная хирургия. – 2022. – Т. 23. – № 1. – С. 37–44.
5. Аполихин, О. И. Современная демографическая ситуация и проблемы улучшения репродуктивного здоровья населения России / О. И. Аполихин, Н. Г. Москалева, В. А. Комарова // Экспериментальная и клиническая урология. – 2015. – № 4. – С. 4–14.
6. Асфандияров, Ф. Р. Постковидный транзиторный гипогонадизм и эректильная дисфункция / Ф. Р. Асфандияров, В. А. Круглов, С. В. Выборнов, К. С. Седов, А. Ю. Нерсисян, Е. Ю. Круглова // Экспериментальная и клиническая урология. – 2021. – Т. 14. – № 3. – С. 112–118.
7. Бекоев, Г. Б. Демография Южной Осетии в период новейшей истории / Г. Б. Бекоев // Научные исследования экономического факультета. Электронный журнал. – 2024. – Т. 16. – № 1. – С. 104–116.
8. Бероева, М. Р. Влияние COVID-19 на репродуктивную и эректильную функции у мужчин / М. Р. Бероева, А. М. Мкртумян // Эффективная фармакотерапия. – 2023. – Т. 19. – № 19. – С. 36–41.
9. Бероева, М. Р. Гормональная заместительная терапия тестостероном у молодых мужчин с гипогонадизмом и эректильной дисфункцией на фоне

перенесенного COVID-19 / М. Р. Бероева, А. М. Мкртумян // Терапия. – 2024. – Т. 10. – № 5. – С. 79–83.

10. Бероева, М. Р. Морфологические изменения в тестикулах мужчины, перенесшего COVID-19 // М. Р. Бероева, А. М. Мкртумян // Эффективная фармакотерапия. – 2024. – Т. 20. – № 8. – С. 6–9.

11. Бероева, М. Р. Состояние эректильной и репродуктивной функций у молодых мужчин, перенесших COVID-19 / М. Р. Бероева, А. М. Мкртумян // Андрология и генитальная хирургия. – 2024. – Т. 26. – № 2. – С. 85–92.

12. Брагина, Е. Е. Мейоз, сперматогенез и ультраструктура базальной мембраны семенных канальцев у пациентов с азооспермией / Е. Е. Брагина, И. И. Витязева, М. А. Лелекова, А. А. Кашинцова, С. В. Боголюбов, М. Ю. Габлия, И. В. Виноградов, В. Е. Спангенберг, О. Л. Коломиец // Андрология и генитальная хирургия. – 2019. – Т. 20. – № 1. – С. 43–54. – doi: 10.17650/2070-9781-2019-20-1-43-54.

13. Вербовой, А. Ф. Ожирение: эпидемиологические и социально-экономические аспекты, профилактика / А. Ф. Вербовой, Л. А. Шаронова // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 8. – № 3. – С. 87–97.

14. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (11 версия, 07.05.2021) Минздрава России. – URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/735/original/B%D0%9C%D0%A0_COVID-19.pdf (дата обращения: 24.04.2021).

15. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15. 2022.

16. Горенков, Д. В. Вспышка нового инфекционного заболевания COVID-19: b-коронавирусы как угроза глобальному здравоохранению / Д. В. Горенков, Л. М. Хантимирова, В. А. Шевцов, А. В. Рукавишников, В. А. Меркулов, Ю. В. Олефир // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2020. – Т. 20. – № 1. – С. 6–20.

17. Даренская, М. А. COVID-19: окислительный стресс и актуальность антиоксидантной терапии / М. А. Даренская, Л. И. Колесникова, С. И. Колесников // Вестник РАМН. – 2020. – Т. 75 – № 4. – С. 318–325.
18. Дедов, И. И. Рекомендации по диагностике и лечению гипогонадизма (дефицита тестостерона) у мужчин. Проект. / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, Р. В. Роживанов, Д. Г. Курбатов // Проблемы эндокринологии. – 2015. – Т. 61. – № 5. – С. 60–71.
19. Демидова, Т. Ю. Ожирение и COVID-19: фатальная связь / Т. Ю. Демидова, Е. И. Волкова, Е. Ю. Грицкевич // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 9. – № 3. – С. 25–32.
20. Демидова, Т. Ю. Особенности течения и последствия COVID-19 у пациентов с избыточным весом и ожирением. Уроки текущей пандемии / Т. Ю. Демидова, Е. И. Волкова, Е. Ю. Грицкевич // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17. – № 4. – С. 375–384.
21. Демографические последствия пандемии в России имеют макроэкономический масштаб // АКРА. – 2021. – URL: <https://www.acra-ratings.ru/research/2351> (дата обращения: 10.07.2021).
22. Дробышевская, В. А. Эпидемиология ожирения / В. А. Дробышевская // Проблемы здоровья и экологии. – 2006. – Т. 8. – № 2. – С. 69–74.
23. Журбина, Н. Е. Современная модель демографического поведения в европейском регионе в условиях миграционного кризиса / Н. Е. Журбина // Регион: системы, экономика, управление. – 2018. – Т. 47. – № 2. – С. 229–234.
24. Ильченко, Л. Ю. COVID-19 и поражение печени / Л. Ю. Ильченко, И. Г. Никитин, И. Г. Федоров // Архивъ внутренней медицины. – 2020. – Т. 10. – № 3. – С. 188–197.
25. Каберты, Н. Г. Общественное мнение о факторах и причинах миграции населения Южной Осетии / Н. Г. Каберты, Ж. Г. Кочиева // Общество: социология, психология, педагогика. – 2021. – № 12. – С. 87–93.

26. Каберты, Н. Г. Уровень и динамика денежных доходов как фактор, влияющий на миграционные процессы населения Южной Осетии / Н. Г. Каберты, С. В. Дзагоев // Регионарные проблемы преобразования экономики. – 2020. – № 11.

27. Кармазановский, Г. Г. Компьютерно-томографическая диагностика и мониторинг течения вирусной пневмонии, обусловленной вирусом SARS-CoV-2, при работе «Госпиталя COVID-19» на базе Федерального специализированного медицинского научного центра / Г. Г. Кармазановский, К. А. Замятина, В. И. Сташкив, М. Ю. Шантаревич, Е. В. Кондратьев, Ф. М. Семенов, С. Ю. Кузнецова, А. В. Козлова, Г. П. Плотников, В. А. Попов, А. В. Чупин, А. А. Грицкевич, А. М. Чилилов, А. А. Печетов, А. И. Курочкина, В. А. Хохлов, Д. В. Калинин // Медицинская визуализация. – 2020. – Т. 24. – № 2. – С. 11–36.

28. Кидун, К. А. Митохондриальная дисфункция сперматозоидов в патогенезе патоспермий при окислительном стрессе / К. А. Кидун, Т. С. Угольник // Проблемы здоровья и экологии. – 2013. – Т. 36. – № 2. – С. 20–24.

29. Клинические рекомендации. Мужское бесплодие 2021. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/мужское-бесплодие-кп-рф-2021/16900?ysclid=m0fivv3tak97264904>. Дата обращения: 06.08.2021.

30. Колесникова, Л. И. Причины и факторы риска мужской инфертильности / Л. И. Колесникова, С. И. Колесников, Н. А. Курашова, Т. А. Баирова // Вестник РАМН. – 2015. – Т. 70. – № 5. – С. 579–584.

31. Коростовцева, Л. С. COVID-19: каковы риски пациентов с артериальной гипертензией / Л. С. Коростовцева, О. П. Ротарь, А. О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26. – № 2. – С. 124–132.

32. Костинов, М. П. Иммунопатогенные свойства SARS-CoV-2 как основа для выбора патогенетической терапии / М. П. Костинов // Иммунология. – 2020. – Т. 41. – № 1. – С. 83–91.

33. Кравчук, Е. Н. Ожирение и COVID-19 / Е. Н. Кравчук, А. Е. Неймарк, А. Ю. Бабенко, Е. Н. Гринева // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26. – № 4. – С. 439–445.

34. Курашова, Н. А. Оценка репродуктивного потенциала мужского населения / Н. А. Курашова // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2014. – Т. 96. – № 2. – С. 104–109.
35. Кызласов, П. С. Влияние вируса COVID-19 на мужскую фертильность и эректильную функцию / П. С. Кызласов, М. Н. Коршунова, П. Д. Плясова, А. Т. Мустафаев, Е. В. Помешкин, Е. В. Волокитин // *Экспериментальная и клиническая урология*. – 2022. – V. 15. – № 2. – Р. 88–94.
36. Львов, Д. К. Этиология эпидемической вспышки COVID-19 в г. Ухань (провинция Хубей, Китайская Народная Республика), ассоциированной с вирусом 2019-nCoV (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, подрод Sarbecovirus): уроки эпидемии SARS-CoV / Д.К. Львов, С. В. Альховский, Л. В. Колобухина, Е. И. Бурцева // *Вопросы вирусологии*. – 2020. – Т. 65. – № 1. – С. 6–15.
37. Малинникова, Е. Ю. Новая коронавирусная инфекция. Сегодняшний взгляд на пандемию XXI века / Е. Ю. Малинникова // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. – 2020. – Т. 9. – № 2. – С. 18–32.
38. Мельников, И. А. Патогенетические особенности влияния COVID-19 на морфологические изменения спермы / И. А. Мельников, С. А. Салехов, С. Н. Гайдуков, Р. В. Безруков, М. Керималы кызы // *Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого*. – 2021. – Т. 122. – № 1. – С. 50–53.
39. Мельниченко, Г. А. Ожирение: эпидемиология, классификация, патогенез, клиническая симптоматика и диагностика / Г. А. Мельниченко, Т. И. Романцова. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2004.
40. Никифоров, В. В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты / В. В. Никифоров, Т. Г. Суранова, Т. Я. Чернобровкина, Я. Д. Янковская, С. В. Бурова // *Архивъ внутренней медицины*. – 2020. – Т. 10. – № 2. – С. 87– 93.

41. Панова, Е. И. Коронавирусная инфекция у пациента с ожирением (обзор литературы) / Е. И. Панова, М. С. Пиманкина // Архивъ внутренней медицины. – 2021. – Т. 11. – № 3. – С. 209–216.
42. Пащенко, М. В. Иммунный ответ против эпидемических коронавирусов / М. В. Пащенко, М. Р. Хайтов // Иммунология. – 2020. – Т. 41. – № 1. – С. 5–18.
43. Попова, А. Ю. Влияние COVID-19 на фертильность. Какие предпосылки и риски возникнут в новой реальности? / А. Ю. Попова, С. И. Гамидов, Р. И. Овчинников, Т. В. Шатылко, Р. С. Гамидов // Consilium Medicum. – 2020. – Т. 22. – № 6. – С. 73–77.
44. Прилуцкий, А. С. Коронавирусная болезнь 2019. Часть 2: клиника, диагностика, лечение, профилактика / А. С. Прилуцкий // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2020. – Т. 24. – № 1. – С. 87–101.
45. Пухова, А. Г. Влияние демографического фактора на региональный рынок труда / А. Г. Пухова, Т. К. Беляева, С. Г. Толкунова, А. С. Курбатова // Economic Consultant. – 2019. – Т. 25. – № 1. – С. 33–39.
46. Пушкарь, Д. Ю. Анализ результатов эпидемиологического исследования распространенности эректильной дисфункции в Российской Федерации / Д. Ю. Пушкарь, А. А. Камалов, С. Х. Аль-Шукри, А. А. Еркович, М. И. Коган, В. Н. Павлов [и др] // Урология. – 2012. – № 6. – С. 5–9.
47. Пушкарь, Д. Ю. Опросник МИЭФ (ШЕФ). Библиотека пациента. Урологи / Д. Ю. Пушкарь, П. И. Раснер // РМЖ. – 2013. – № 18. – С. 11.
48. Разина, А. О. Ожирение: современный взгляд на проблему / А. О. Разина, Е. Е. Ачкасов, С. Д. Руненко // Ожирение и метаболизм. – 2016. – V. 13. – № 1. – Р. 3–8.
49. Разина, А. О. Проблема ожирения: современные тенденции в России и в мире / А. О. Разина, С. Д. Руненко, Е. Е. Ачкасов // Вестник РАМН. – 2016. – Т. 71. – № 2. – С. 154–159.
50. Разина, А. О. Роль физической реабилитации в комплексном лечении ожирения и коррекции избыточной массы тела / А. О. Разина, С. Д. Руненко, Е. Е.

Ачкасов // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2016. – Т. 19. – № 1. – С. – 46–53.

51. Роживанов, Р. В. Причины и способы устранения исходной резистентности к терапии эректильной дисфункции ингибиторами фофодиестеразы 5-го типа / Р. В. Роживанов, Д. Г. Курбатов // Проблемы эндокринологии. – 2011. – Т. 57. – № 5. – С. 42–45.

52. Рудакова, Е. К. Демографические процессы в Европе: динамика и причины депопуляции / Е. К. Рудакова // Власть. – 2020. – № 4. – С. 229–234.

53. Рудакова, Е. К. Демографический кризис в Европе: типы воспроизводства населения / Е. К. Рудакова // Власть. – 2020. – № 5. – С. 246–253.

54. Рудакова, Е. К. Многофакторный анализ внутренних демографических угроз России / Е. К. Рудакова // Власть. – 2020. – № 6. – С. 30–38.

55. Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. 5-е изд. Москва: Капитал-принт, 2012. – 305 с. ISBN 978-5-905106-09-05.

56. Семеко, Г. В. Демографическое развитие в условиях пандемии COVID-19: вызовы для экономики / Г. В. Семеко // Экономические и социальные проблемы России. – 2021. – № 3. – С. 123–140.

57. Соболева, С. В. Демографическая безопасность России: региональные измерители, оценка результатов / Н. Е. Смирнова, О. В. Чудаева // Мир новой экономики. – 2016. – № 4. – С. 142–153.

58. Соболева, С. В. Демографическая ситуация в России: настоящее и будущее / С. В. Соболева, Н. Е. Смирнова, О. В. Чудаева // Мир новой экономики. – 2016. – № 3. – С. 106–115.

59. Сорокина, Т. М. Влияние перенесенной инфекции COVID-19 на спермиологические показатели мужчин с нарушением фертильности / Т. М. Сорокина, Е. Е. Брагина, Е. А. Сорокина, А. О. Седова, М. И. Штаут [и др] // Андрология и генитальная хирургия. – 2021. – Т. 22. – № 3. – С. 25–33.

60. Трынов, А. В. Исследование социально-экономической детерминации рождаемости на основе анализа регионарных панельных данных / А. В. Трынов, С. Н. Костина, Г. А. Банных // Экономика региона. – 2020. – Т. 16. – № 3 – С. 807–819.

61. Федеральная служба государственной статистики: Демография. URL: <http://rosstat.gov.ru/folder/12781>. – Дата обращения: 17.11.2023.
62. Филатова, Г. А. Ожирение: спорные вопросы, определяющие метаболическое здоровье / Г. А. Филатова, Т. И. Дэюои, Т. И. Гришина // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2018. –Т. 7. – № 1. – С. 58–67.
63. Хайрутдинов, К. Н. Мужское бесплодие - проблема XXI века / К. Н. Хайрутдинов, М. Э. Ситдыкова, А. Ю. Зубков // Практическая медицина. 2018. –Т. 16. – № 6.– С. 185–189.
64. Шамшева, О. В. Новый коронавирус COVID-19 (SARS-CoV-2) // Детские инфекции. – 2020. – Т. 19. – № 1. – С. 5–6.
65. Щелакова, В. А. Оценка демографической ситуации для обеспечения национальной безопасности России / В. А. Щелакова, В. В. Негреева, А. Б. Салманов // Научный журнал НИУ ИТМО. Серия «Экономика и экологический менеджмент». – 2019. – № 3. – С. 77–92.
66. Щеплева, П. А. Андрология для урологов. Клинические рекомендации :учеб. пособие / П. А. Щеплева. – 2-е изд. испр. и доп. – Москва : Медконгресс, 2021. – 424 с. – ISBN 978-5-6043217-9-9.
67. Ahn, D. G. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / D. G. Ahn, H. J. Shin, M. H. Kim, S. Lee, H. S. Kim, J. Myoung, B. T. Kim, S. J. Kim // J Microbiol Biotechnol. – 2020. – V. 30. – № 3. – P. 313–324.
68. Ai, T. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases / T. Ai, Z. Yang, H. Hou, C. Zhan, C. Chen [et al] // Radiology. – 2020. – V. 292. – № 2. – P. 32–40.
69. Aitken, R. J. Male Infertility and Oxidative Stress: A Focus on the Underlying Mechanisms / R. J. Aitken, J. R. Drevet, A. Moazamian, P. Gharagozloo // Antioxidants (Basel). – 2022. – V. 11. – № 2. – P. 306.
70. Akhigbe, R. E. Viral Infections and Male Infertility: A Comprehensive Review of the Role of Oxidative Stress / R. E. Akhigbe, S. Dutta, M. A. Hamed, A. F. Ajayi, P. Sengupta, G. Ahmad // Front Reprod Health. – 2022. – V. 4. – P. 782915.

71. AlMalki, F. A. The relevant information about the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) using the five-question approach (when, where, what, why, and how) and its impact on the environment / F. A. AlMalki, S. Albukhaty, A. A. Alyamani, M. N. Khalaf, S. Thomas // *Environ Sci Pollut Res Int.* – 2023. – V. 30. – № 22. – P. 61430–61454.
72. Almoraie, N. M. The Potential Effects of Dietary Antioxidants in Obesity: A Comprehensive Review of the Literature / N. M. Almoraie, I. M. Shatwan // *Healthcare (Basel).* – 2024. – V. 12. – № 4. – P. 416.
73. Alqurna, N. M. Worldwide sperm quality variations between 2000 and 2020: a scoping review / N. M. Alqurna, Z. M. Al-Alami // *Middle East Fertility Society Journal.* – 2023. – № 32.
74. Amory, J. K. Design of an international male contraceptive efficacy trial using a self-administered daily transdermal gel containing testosterone and segesterone acetate (Nestorone) / J. K. Amory, D. L. Blithe, R. Sitruk-Ware, R. S. Swerdloff, W. J. Bremner, C. Dart, P. Y. Liu, A. Thirumalai, B. T. Nguyen, B. D. Anawalt, M. S. Lee, S. T. Page, C. Wang // *Contraception.* – 2023. – V. 124. – P. 110064.
75. Arora, H. Leptin secreted from testicular microenvironment modulates hedgehog signaling to augment the endogenous function of Leydig cells / H. Arora, R. Qureshi, K. Khodamoradi, D. Seetharam, M. Parmar, D. J. Van Booven, I. C. Issa, R. Sackstein, D. Lamb, J. M. Hare, R. Ramasamy // *Cell Death Dis.* – 2022. – V.13. – № 3. – P. 208.
76. Arver, S. A new 2% testosterone gel formulation: a comparison with currently available topical preparations / S. Arver, C. Stief, J. de la Rosette, T. H. Jones, A. Neijber, D. Carrara // *Andrology.* – 2018. – V. 6. – № 3. – P. 396–407.
77. Auger, J. Spatiotemporal trends in human semen quality / J. Auger, F. Eustache, C. Chevrier // *Nature Reviews Urology.* – 2022. – №. 19. – P. 597–626.
78. Baglivo, M. Natural small molecules as inhibitors of coronavirus lipid-dependent attachment to host cells: a possible strategy for reducing SARS-COV-2 infectivity? / M. Baglivo, M. Baronio, G. Natalini, T. Beccari, P. Chiurazzi, E. Fulcheri [et al] // *Acta Biomed.* – 2020. – V. 91. – № 1. – P. 161–164.

79. Bakillah, A. Lipid Raft Integrity and Cellular Cholesterol Homeostasis Are Critical for SARS-CoV-2 Entry into Cells / A. Bakillah, F. A. Hejji, A. Almasaud, H. A. Jami, A. Hawwari, A. A. Qarni, J. Iqbal, N. K. Alharbi // *Nutrients*. – 2022. – V. 14. – № 16. – P. 3417.
80. Banerjee, M. Obesity and COVID-19: A Fatal Alliance / M. Banerjee, S. Gupta, P. Sharma, J. Shekhawat, K. Gauba // *Indian J Clin Biochem*. – 2020. – V. 35. – № 4. – P. 410–417.
81. Barati, E. Oxidative stress and male infertility: current knowledge of pathophysiology and role of antioxidant therapy in disease management / E. Barati, H. Nikzad, M. Karimian // *Cell Mol Life Sci*. – 2020. – V. 77. – № 1. – P. 93–113.
82. Beaglehole, R. UN High-Level Meeting on Non-Communicable Diseases: addressing four questions / R. Beaglehole, R. Bonita, G. Alleyne, R. Horton, L. Li [et al] // *Lancet*. – 2011. – V. 378. – № 9789. – P. 449– 455.
83. Bendarska-Czerwińska, A. Endocrine disorders and fertility and pregnancy: An update / A. Bendarska-Czerwińska, N. Zmarzły, E. Morawiec, A. Panfil, K. Bryś, J. Czarniecka, A. Ostenda, K. Dziobek, D. Sagan, D. Boroń, P. Michalski, V. Pallazo-Michalska, B. O. Grabarek // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2023. – V. 13. – P. 970439.
84. Bendayan, M. COVID-19 in men: With or without virus in semen, spermatogenesis may be impaired / M. Bendayan, G. Robin, S. Hamdi, R. Mieusset, F. Boitrelle // *Andrologia*. – 2021. – V. 53. – № 1. – e13878.
85. Berdanier, C. D. Mitochondria in Health and Disease : book / C. D. Berdanier. –1st Edition. – Boca Raton. – 2005. – P. 640. – ISBN 9780429115356.
86. Bessesen, D. Evaluation & Management Of Obesity / D. Bessesen, R. Kushner. – Philadelphia: Hanley & Belfus, 2002. – P. 190. – ISBN : 56053-469-9.
87. Bhandari, R. Pharmacological insight into potential therapeutic agents for the deadly Covid-19 pandemic / R. Bhandari, G. Khanna, A. Kuhad // *Eur J Pharmacol*. – 2021. – V. 890. – P.173643.
88. Bisconti, M. Influence of Risk Factors for Male Infertility on Sperm Protein Composition / M. Bisconti, J. F. Simon, S. Grassi, B. Leroy, B. Martinet [et al] // *Int J Mol Sci*. – 2021. – V. 22. – № 23. – P. 13164.

89. Boettler, T. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper / T. Boettler, P. N. Newsome, M. U. Mondelli, M. Maticic, E. Cordero, M. Cornberg, T. Berg // *JHEP Rep.* – 2020. – V. 2. – № 3. – P. 100113.
90. Casati, L. Physiological and pharmacological overview of the gonadotropin releasing hormone/ L. Casati, S. Ciceri, R. Maggi, D. Bottai // *Biochem Pharmacol.* – 2023. – V. 212. – P.115553.
91. Castellini, C. Pathophysiology of Mitochondrial Dysfunction in Human Spermatozoa: Focus on Energetic Metabolism, Oxidative Stress and Apoptosis / C. Castellini, S. D'Andrea, G. Cordeschi, M. Totaro, A. Parisi, G. Di Emidio, C. Tatone, S. Francavilla, A. Barbonetti // *Antioxidants (Basel).* – 2021. – V. 10. – № 5. – P. 695.
92. Castleton, P. E. Measuring Reactive Oxygen Species in Semen for Male Preconception Care: A Scientist Perspective / P. E. Castleton, J. C. Deluao, D. J. Sharkey, N. O. McPherson // *Antioxidants (Basel).* – 2022. – V. 11. – № 2. – P. 264.
93. Caussy, C. Prevalence of obesity among adult inpatients with COVID-19 in France / C. Caussy, F. Pattou, F. Walletet, C. Simon, S. Chalopin [et al] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2020. – V. 8. – № 7. – P. 562–564.
94. Cayan, S. Effect of serum total testosterone and its relationship with other laboratory parameters on the prognosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in SARS-CoV-2 infected male patients: a cohort study / S. Cayan, M. Uguz, B. Saylam, E. Akbay // *Aging Male.* – 2020. – V. 23. – № 5. – P. 1493–1503.
95. Chen, N. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen, M. Zhou, X. Dong, J. Qu, F. Gong [et al] // *Lancet.* – 2020. – V. 395. – № 10223. – P. 507–513.
96. Cho, J-Y. Management of liver diseases during the pandemic of coronavirus disease-19 / J-Y. Cho, S. S. Kim, Y-S. Lee, D. S. Song, J-H. Lee, J. H. Kim // *Clin Mol Hepatol.* – 2020. – V. 26. – № 3. – P. 243–250.
97. Choudhary, N. S. Outcomes of COVID-19 in Patients with Cirrhosis or Liver Transplantation / N. S. Choudhary, S. Dhampalwar, N. Saraf, A. S. Sooin // *J Clin Exp Hepatol.* – 2021. – V. 11. – № 6. – P. 713–719.

98. Coomes, E. A. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis / E. A. Coomes, H. Haghbayan // *Rev Med Virol.* – 2020. – V. 30. – № 6. – P. 1–9.
99. Dalmiglio, C. Analytical performance of free testosterone calculated by direct immunoluminometric method compared with the Vermeulen equation: results from a clinical series / C. Dalmiglio, A. Bombardieri, E. Mattii, F. Sestini, C. Fioravanti, M. G. Castagna, M. Fiorini, F. Dotta, S. Cantara // *Hormones (Athens).* – 2024.
100. Das, S. Role of Infection and Leukocytes in Male Infertility / S. Das, S. Roychoudhury, S. Roychoudhury, A. Agarwal, R. Henkel // *Adv Exp Med Biol.* – 2022. – № 1358. – P. 115–140.
101. Das, S. Tale of Viruses in Male Infertility / S. Das, A. Mondal, J. Samanta, S. Chakraborty, A. Sengupta // *Adv Exp Med Biol.* – 2022. – V. 1358. – P. 275–323.
102. Davis, S. R. Efficacy and safety of testosterone in the management of hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women / S. R. Davis, G. D. Braunstein // *J Sex Med.* – 2012. – V. 9. – № 4. – P. 1134–1148.
103. de Leeuw, A. J. M. Obesity and its impact on COVID-19/ A. J. M. de Leeuw, M. A. M. Oude Luttikhuis, A. C. Wellen, C. Müller, C. F. Calkhoven // *J Mol Med (Berl).* – 2021. – V. 99. – № 7. – P. 899–915.
104. Delgado-Roche, L. Oxidative Stress as Key Player in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) Infection / L. Delgado-Roche, F. Mesta // *Arch Med Res.* – 2020. – V. 1. – № 3. – P. 384–387.
105. Denizli, M. Maternal obesity and the impact of associated early-life inflammation on long-term health of offspring / M. Denizli, M. L. Capitano, K. L. Kua // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2022. – V. 12. – P. 940937.
106. Diangeng, L. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019 / L. Diangeng, J. Meiling, B. Pengtao, Z. Weiguo, Z. Shixi // *JAMA Netw Open.* – 2021. – V. 3. – № 5. – e208292.
107. Dixit, A. The association between early in marriage fertility pressure from in-laws' and family planning behaviors, among married adolescent girls in Bihar and

Uttar Pradesh, India / A. Dixit, N. Bhan, T. Benmarhnia, E. Reed, S. M. Kiene, J. Silverman, A. Raj // *Reprod Health*. – 2021. – V. 18. – № 1. – P. 60.

108. Dobs, A. S. A novel testosterone 2% gel for the treatment of hypogonadal males / A. S. Dobs, J. McGettigan, P. Norwood, J. Howell, E. Waldie, Y. Chen // *J Androl*. – 2012. – V. 9. – № 4. – P. 601–607.

109. Dobs, A. S. An Individualized Approach to Managing Testosterone Therapy in the Primary Care Setting / A. S. Dobs, K. J. Campbell // *Int J Gen Med*. – 2022. – V. 15. – P. 7719–7733.

110. Dong, H-J. Eating habits and the desire to eat healthier among patients with chronic pain: a registry-based study / H-J. Dong, K. Brain, M. Olsson, E. Dragioti, B. Gerdle, B. Ghafouri // *Sci Rep*. – 2024. – V. 14. – № 4705.

111. Drucker, D. J. Coronavirus infections and type 2 diabetes-shared pathways with therapeutic implications / D. J. Drucker // *Endocrine Reviews*. – 2020. – V. 41. – № 3. – bnaa011.

112. Du, C. Analysis of research trends (2014-2023) on oxidative stress and male fertility based on bibliometrics and knowledge graphs / C. Du, Y. Yu, X. Fan // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2024. – V. 15. – P. 1326402.

113. Durairajanayagam, D. Causes and consequences of sperm mitochondrial dysfunction / D. Durairajanayagam, D. Singh, A. Agarwal, R. Henkel // *Andrologia*. – 2021. – V. 53. – № 1. – P. 13666.

114. Dutta, S. Oxidative stress and sperm function: A systematic review on evaluation and management / S. Dutta, A. Majzoub, A. Agarwal // *Arab J. Urol*. – 2019. – V.17. – № 3. – P. 1–11.

115. Dutta, S. Oxidative Stress, Testicular Inflammatory Pathways, and Male Reproduction / S. Dutta, P. Sengupta, P. Slama, S. Roychoudhury // *Int J Mol Sci*. – 2021. – V. 22. – № 18. – P. 10043.

116. Dutta, S. Physiological role of ROS in sperm function | S. Dutta, R. Henkel, P. Sengupta, A. Agarwal // *Springer*. – 2020. – V. 22. – № 18. – P. 337–345.

117. Dutta, S. SARS-CoV-2 and Male Infertility: Possible Multifaceted Pathology / S. Dutta, P. Sengupta // *Reprod Sci*. – 2020. – V. 28. – № 1. – P. 23–26.

118. Eisenberg, M. L. Male infertility / M. L. Eisenberg, S. C. Esteves, D. J. Lamb, J. M. Hotaling, A. Giwercman, K. Hwang, Y. S. Cheng // *Nat Rev Dis Primers*. – 2023. – V.9. – № 1. – P. 49.
119. Esposito, M. Impact of anabolic androgenic steroids on male sexual and reproductive function: a systematic review / M. Esposito, M. Salerno, G. Calvano, R. Aglio, V. Ficarra [et al] // *Panminerva Med*. – 2023. – V. 65. – № 1. – P. 43–50.
120. Fainberg, J. Recent advances in understanding and managing male infertility / J. Fainberg, J. A. Kashanian // *Review*. – 2019. – V. 8. – № 1000. – P. 670.
121. Faja, F. Human sperm motility: a molecular study of mitochondrial DNA, mitochondrial transcription factor A gene and DNA fragmentation / F. Faja, T. Carlini, G. Coltrinari, F. Finocchi, M. Nespoli [et al] // *Molecular Biology Reports*. – 2021. – V. 46. – P. 4113–4121.
122. Fang, Y. Varicocele-Mediated Male Infertility: From the Perspective of Testicular Immunity and Inflammation / Y. Fang, Y. Su, J. Xu, Z. Hu, K. Zhao, C. Liu, H. Zhang // *Front Immunol*. – 2021. – V. 12. – P. 729539.
123. Fisher, H. M. Comparative analysis of the ability of precursor germ cells and epididymal spermatozoa to generate reactive oxygen metabolites / H. M. Fisher, R. J. Aitken // *J Exp Zool*. – 1997. – V. 277. – № 5. – P. 390–400.
124. Fock, K. Diet and exercise in management of obesity and overweight / K. M. Fock, J. Khoo // *J. Gastroenterol. Hepatol*. – 2013. – V. 28. – Suppl. 4. – P. 59–63.
125. Fraczek, M. The redox system in human semen and peroxidative damage of spermatozoa / M. Fraczek, M. Kurpysz // *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. – 2005. – V. 59. – P. 523–534.
126. Garrido, I. Review article: COVID-19 and liver disease-what we know on 1st May 2020 / I. Garrido, R. Liberal, G. Macedo // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2020. – V. 52. – № 2. – P. 267–275.
127. Gizer, M. The Evolutionary Route of in vitro Human Spermatogenesis: What is the Next Destination? / M. Gizer, S. Onen, P. Korkusuz // *Stem Cell Rev Rep*. – 2024.
128. Gozalo, A. S. Coronaviruses: Troubling Crown of the Animal Kingdom / A. S. Gozalo, T. S. Clark, D. M. Kurtz // *Comp Med*. – 2023. – V.73. – № 1. – P. 6–44.

129. Grande, G. The Role of Testosterone in Spermatogenesis: Lessons From Proteome Profiling of Human Spermatozoa in Testosterone Deficiency / G. Grande, F. Barrachina, A. Soler-Ventura, M. Jodar, F. Mancini, R. Marana, S. Chiloiro, A. Pontecorvi, R. Oliva, D. Milardi // *Front Endocrinol (Lausanne)*. –2022. – V. 13. – 852661.
130. Greenough, T. C. Pneumonitis and multi-organ system disease in common marmosets (*Callithrix jacchus*) infected with the severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus / T. C. Greenough, A. Carville, J. Coderre, M. Somasundaran, J. L. Sullivan [et al] // *Am. J. Pathol.* – 2005. – V. 167. – № 2. – P. 455–463.
131. Gualdoni, G.A. Rhinovirus induces an anabolic reprogramming in host cell metabolism essential for viral replication / G. A. Gualdoni, K. A. Mayer, A. M. Kapsch, K. Kreuzberg, A. Puck [et al] // *Proc. Natl Acad. Sci. U S A.* – 2018. – V. 115. – № 30. – P. 7158–7165.
132. Guan, W. J. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / W. J. Guan, Z. Y. Ni, Y. Hu, W.-H. Liang, C-Q. Ou [et al] // *N Engl J Med.* – 2020. – V. 382. – № 18. – P. 1708–1720.
133. Guenard, F. Association of LIPA Gene Polymorphisms With Obesity-Related Metabolic Complications Among Severely Obese Patients / F. Guénard, A. Houde, L. Bouchard, A. Tchernof, Y. Deshaies, [et al] // *Obesity*. – 2012. – V. 20. – № 10. – P. 2075-2082.
134. Hackett, G. Testosterone deficiency in men infected with COVID-19 / G. Hackett, M. Kirby // *Trends in Urology & Men's Health*. – 2020. – V.11. – № 6. – P. 7–10.
135. Hanff, T. C. Is there an association between COVID-19 mortality and the renin-angiotensin system-a Call for Epidemiologic Investigations / T. C. Hanff, M. O. Harhay, T. S. Brown, J. B. Cohen, A. M. Mohareb // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – V. 71. – № 15. – P. 870-874.
136. Hedger, M.P. Cytokines and the immune-testicular axis / M. P. Hedger, A. Meinhardt // *J. Reprod. Immunol.* – 2003. – V. 58. – № 1. – P. 1–26.

137. Heufelder, A. E. Fifty-two-week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone / A. E. Heufelder, F. Saad, M. C. Bunk, L. Gooren // *J Androl.* – 2009. – V. 30. – № 6. – P. 726–733.
138. Houston, B. J. A systematic review of the validated monogenic causes of human male infertility: 2020 update and a discussion of emerging gene-disease relationships / B. J. Houston, A. Riera-Escamilla, M. J. Wyrwoll, A. Salas-Huetos, M. J. Xavier, L. Nagirnaja, C. Friedrich, D. F. Conrad, K. I. Aston [et al] // *Hum Reprod Update.* – 2021. – V. 28. – № 1. – P. 15–29.
139. Huang, C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li // *Lancet.* – 2020. – V. 395. – № 10223. – P. 497–506.
140. Iddir, M. Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis /M. Iddir, A. Brito, G. Dingeo, S. S. Fernandez Del Campo, H. Samouda [et al] // *Nutrients.* – 2020. – V. 12. – № 6. – P. 1562.
141. Infantino, M. Serological assays for SARSCoV-2 infectious disease: benefits, limitations and perspectives / M. Infantino, A. Damiani, F. L. Gobbi, V. Grossi, B. Lari [et al] // *Isr Med Assoc J.* – 2020. – V. 22. – № 4. – P. 203–210.
142. Irfan, H. Obesity, Cardiovascular Disease, and the Promising Role of Semaglutide: Insights from the SELECT Trial / H. Irfan // *Curr Probl Cardiol.* – 2024. – V. 49. – 1 Pt A. –102060.
143. Jakubiak, G. K. Oxidative Stress in Association with Metabolic Health and Obesity in Young Adults /G. K. Jakubiak, K. Osadnik, M. Lejawa, S. Kasperczyk, T. Osadnik, N. Pawlas N // *Oxid Med Cell Longev.* – 2021. – 9987352.
144. Jan, S. Z. Molecular control of rodent spermatogenesis / S. Z. Jan, G. Hamer, S. Repping [et al] // *Biochim. Biophys Acta.* – 2017. – V. 1822. – № 12. – P. 1838–1850.

145. Jayaraj, A. Allosterically Coupled Multisite Binding of Testosterone to Human Serum Albumin / A. Jayaraj, H. A. Schwanz, D. J. Spencer, S. Bhasin, J. A. Hamilton [et al] // *Endocrinology*. – 2021. – V. 162. – № 2. – P. 199.
146. Jeng, H. A. C. Semen quality and sperm DNA damage associa– revised– final-finalted with oxidative stress in relation to exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons / H. A. C Jeng, W. Y. Lin, M. R. Chao, W. Y. Lin, C. H. Pan // *Journal of Environmental Science and Health, Part A*. – 2018. – V. 53. – №. 14. – P. 1221–1228.
147. Ji, G. Genetic variants in antioxidant genes are associated with sperm DNA damage and risk of male infertility in a Chinese 59 population. *Free Radical Biology and Medicine* Genetic variants in antioxidant genes are associated with sperm DNA damage and risk of male infertility in a Chinese population / G. Ji, A. Gu, Y. Wang, C. Huang, F. Hu, Y. Zhou, L. Song, X. Wang // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2012. – V. 52. – № 4. – P. 775–780.
148. Jing, J. Obesity-induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction negatively affect sperm quality / J. Jing, Y. Peng, W. Fan, S. Han, Q. Peng [et al] // *FEBS Open Bio*. – 2023. – V. 13. – № 4. – P. 763–778.
149. Juyi, L. Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of Death in Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China / L. Juyi, X. Wang, J. Chen, H. Zhang, A. Deng // *JAMA Cardiol*. – 2020. – V. 5. – № 7. – P. 1–6.
150. Kalfas, T. COVID-19 and Male Infertility: Is There a Role for Antioxidants? / T. Kalfas, A. Kaltsas, E. N. Symeonidis, A. Symeonidis, A. Zikopoulos, E. Moustakli, C. Tsiampali [et al] // *Antioxidants (Basel)*. – 2023. – V. 12. – № 8. – P. 1483.
151. Kaltsas, A. Oxidative Stress and Male Infertility: The Protective Role of Antioxidants / A. Kaltsas // *Medicina (Kaunas)*. – 2023. – V. 59. – № 10. – P.1769.
152. Kawai, T. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity / T. Kawai, M. V. Autieri, R. Scalia // *Am J Physiol Cell Physiol*. – 2021. – V. 320. – № 3. – P. 375–391.
153. Ketter, E. Virus Impact on Lipids and Membranes / E. Ketter, G. Randall // *Annu. Rev. Virol*. – 2019. – V. 6. – № 1. – P. 319–340.

154. Khalili, M. A. Male fertility and the COVID-19 pandemic: systematic review of the literature / M. A. Khalili, K. Leisegang, A. Agarwal, R. Finelli, M. K. P. Selvam, R. Henkel [et al] // *World J Mens Health* – 2020. – V. 38. – № 4. – P. 506–520.
155. Khambata, K. Immunoregulation in the testis and its implication in fertility and infections / K. Khambata, D. N. Modi, S. K. Gupta // *Explor Immunol.* – 2021. – № 1. – P. 309–324.
156. Kirtipal, N. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses / N. Kirtipal, S. Bharadwaj, S. G. Kang // *Infect Genet Evol.* – 2020. – V. 85. – P. 104502.
157. Kurashova, N. A. Changes in Spermatogenesis, Lipoperoxidation Processes, and Antioxidant Protection in Men with Pathozoospermia after COVID-19. The Effectiveness of Correction with a Promising Antioxidant Complex / N. A. Kurashova, B. G. Dashiev, S. I. Kolesnikov, P. S. Dmitrenok, E. P. Kozlovskaya, S. P. Kasyanov, N. V. Epur, V. G. Usov, L. I. Kolesnikova // *Bull Exp Biol Med.* – 2022. – V. 173. – № 5. – P. 606–610.
158. Lassaunière, R. Evaluation of nine commercial SARS-CoV-2 immunoassays / R. Lassaunière, A. Frische, Z. B. Harboe, A. C.Y. Nielsen, A. Fomsgaard [et al] // *MedRxiv.* – 2020.
159. Leisegang, K. Obesity and male infertility: Mechanisms and management / K. Leisegang, P. Sengupta, A. Agarwal, R. Henkel // *Andrologia.* – 2021. – V. 53. – № 1. – e13617.
160. Li, H. Oxidative stress: The nexus of obesity and cognitive dysfunction in diabetes / H. Li, J. Ren, Y. Li, Q. Wu, J. Wei // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2023. – V. 14. – P. 1134025.
161. Li, J. Characteristics and Mechanism of Liver Injury in 2019 Coronavirus Disease / J. Li, J. G. Fan // *J. Clin. Transl. Hepatol.* – 2020. – V. 8. – № 1. – P. 13–17.
162. Li, J. Leukopenia predicts risk for death in critically ill patients with COVID-19 in Wuhan, China: a single-centered, retrospective study / J. Li, M. Li, S. Zheng, M. Li, X. Wang [et al] // *Lancet Infect Dis.* – 2020. – P. 26.

163. Li, X. Reactive Oxygen Species Secreted by Leukocytes in Semen Induce Self-Expression of Interleukin-6 and Affect Sperm Quality / X. Li, M. Ni, S. Xing, Y. Yu, Y. Zhou, S. Yang, H. Li, R. Zhu, M. Han // *Am J Mens Health*. – 2020. – V. 14. – № 5. – 1557988320970053.
164. Li, Y. X. Characteristics of peripheral blood leukocyte differential counts in patients with COVID-19 / Y. X. Li, W. Wu, T. Yang, W. Zhou, Y. M. Fu [et al] // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. – 2020. – V. 59. – № 5. – P. 372–374.
165. Ligny, W. Antioxidants for male subfertility / W. Ligny, R. M. Smits, R. Mackenzie-Proctor, V. Jordan, K. Fleischer, J. P. Bruin, M. G. Showell // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2022. – V. 5. – № 5. – CD007411.
166. Lin, X. Novel Coronavirus Pneumonia Outbreak in 2019: Computed Tomographic Findings in Two Cases / X. Lin, Z. Gong, Z. Xiao, J. Xiong, B. Fan, J. Liu // *Korean J Radiol*. – 2020. – V. 21. – № 3. – C. 365–368.
167. Lincoff, A. M. Cardiovascular Safety of Testosterone-Replacement Therapy/ A. M. Lincoff, S. Bhasin, P. Flevaris, L. M. Mitchell, S. Basaria, W. E. Boden, G. R. Cunningham, C. B. Granger [et al] // *N Engl J Med*. – 2023. – V. 389. – № 2. – P. 107–117.
168. Liu, J. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients / J. Liu, S. Li, J. Liu, B. Liang, X. Wang, H. Wang [et al.] // *EBioMedicine*. – 2020. – № 55. – P. 102763.
169. Liu, Y. Elevated plasma level of selective cytokines in COVID-19 patients reflect viral load and lung injury / Y. Liu, C. Zhang, F. Huang, Y. Yang, F. Wang [et al] // *Nat Sci Rev*. – 2020. – V. 7. – № 6. – P. 1003–1011.
170. Louie, J. K. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California / J. K. Louie, M. Acosta, K. Winter, C. Jean, S. Gavalil [et al] // *JAMA*. – 2009. – V. 302. – № 17. – P. 1896–1902.
171. Luo, X. Global trends in semen quality of young men: a systematic review and regression analysis / X. Luo, C. Yin, Y. Shi, C. Du, X. Pan // *J Assist Reprod Genet*. – 2023. – V. 40. – № 8. – P. 1807–1816.

172. Luo, Y. Prediction Model Based on the Combination of Cytokines and Lymphocyte Subsets for Prognosis of SARS-CoV-2 Infection / Y. Luo, L. Mao, X. Yuan, Y. Xue, Q. Lin [et al] // *J Clin Immunol.* – 2020. – V. 40. – № 7. – P. 960–969.

173. Lyons, H. E. Immune regulatory cytokines in seminal plasma of healthy men: A scoping review and analysis of variance / H. E. Lyons, B. M. Arman, S. A. Robertson, D. J. Sharkeycorresponding // *Andrology.* – 2023. – V. 11. – № 7. – P. 1245–1266.

174. Ma, L. Effect of SARS-CoV-2 infection upon male gonadal function: A single center-based study / L. Ma. Xie, D. Li, L. Shi, Y. Mao, Y. Xiong, Y. Zhang, M. Zhang // *medRxiv.* – 2020.

175. Marghoub, S. Obesity from a sign of being rich to a disease of the new age: A historical review / S. Marghoub, S. Sanaie, M. J. M. Sullman, S. A. Nejadghaderi, S. Safiri, R. Mohammadinasab // *Health Sci Rep.* – 2023. – V. 6. – № 11. – e1670.

176. Massod, B. Causes of obesity: a review / B. Massod, M. Moorthy // *Clin Med (Lond).* – 2023. – V. 23. – № 4. – P. 284–291.

177. Matumo, P. Anomalies du spermogramme en consultations prénuptiales et dans les couples infertiles à Butembo, République Démocratique du Congo / P. Matumo, G. Bunduki S. Kamwira, J. Sihalikyolo, K. Bosunga // *Pan Afr Med J.* – 2020. – № 37. – P. 155.

178. McIntosh, K, Perlmanin S. Coronaviruses, including severe acute respiratory syndrome (SARS) and middle east respiratory syndrome (MERS)/ K. McIntosh, S. Perlmanin // *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases (eighth edition).* – 2015. – V. 2. – № 157. – P. 1928–1936.

179. Mehta, P. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression / P. Mehta, D. F. McAuley, M. Brown, E. Sanchez, R. S. Tattersall [et al] // *Lancet.* – 2020. – V. 395. – № 10229. – P. 1033–1034.

180. Moretti, E. Human Sperm as an In Vitro Model to Assess the Efficacy of Antioxidant Supplements during Sperm Handling: A Narrative Review / E. Moretti, C. Signorini, G. Coltrinari, R. Corsaro, M. Giamalidi [et al] // *Antioxidants.* – 2023. – V. 12. – № 5. – P. 1098.

181. Moser, J. A. Underweight, overweight, and obesity as independent risk factors for hospitalization in adults and children from influenza and other respiratory viruses / J. A. Moser, A. Galindo-Fraga, A. A. Ortiz-Hernández, W. Gu, S. Hunsberg [et al] // *Influenza Other Respir Viruses*. – 2018. – V. 13. – № 1. – P. 3–9.

182. Nascimento, J. M. Comparison of glycolysis and oxidative phosphorylation as energy sources for mammalian sperm motility, using the combination of fluorescence imaging, laser tweezers, and real-time automated tracking and trapping / J. M. Nascimento, L. Z. Shi, J. Tam, C. Chandsawangbhuwana, B. Durrant, E. L. Botvinick, M. W. Berns // *J Cell Physiol*. – 2008. – V. 217. – № 3. – P. 745–751.

183. National Health and Medical Research Council. Clinical Practice Guidelines for the Management of Overweight and Obesity in Adults, Adolescents and Children: Draft Clinical Practice Guidelines for Primary Healthcare Professionals. – Canberra: NHMRC, 2013.

184. Nguyen, C. P. Testosterone Therapy for the Treatment of Age-Related Hypogonadism: Risks with Uncertain Benefits / C. P. Nguyen, M. Hirsch, S. Kaul, C. Woods, H. V. Joffe // *Androg Clin Res Ther*. – 2021. – V. 2. – № 1. – P. 56–60.

185. Ni, W. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19 / W. Ni, X. Yang, D. Yang, J. Bao, R. Li, Y [et al] // *Crit Care*. – 2020. – V. 24. – № 1. – P. 422.

186. Oronsky, B. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS) / B. Oronsky, C. Larson, T. C. Hammond, A. Oronsky, S. Kesari, M. Lybeck, T. R. Reid // *Clin Rev Allergy Immunol*. – 2023. – V. 64. – № 1. – P. 66–74.

187. Parnova, A. Mechanisms and treatment of obesity-related hypertension—Part 1: Mechanisms / A. Parvanova, E. Reseghetti, M. Abbate, P. Ruggenenti // *Clin Kidney J*. – 2024. – V. 17. – № 1. – P. 282.

188. Patel, P. D. The impact of SARS-CoV-2 and COVID-19 on male reproduction and men's health / P. D. Patel, N. Punjani, J. Guo, J. P. Alukal, P. S. Li, J. M. Hotaling // *Fertil Steril*. – 2021. – V. 115. – № 4. – P. 813–823.

189. Pencina, K. M. Efficacy of Testosterone Replacement Therapy in Correcting Anemia in Men With Hypogonadism: A Randomized Clinical Trial / K. M. Pencina, T.

G. Trivison, A. S. Artz, A. M. Lincoff, S. E. Nissen, P. Flevaris, A. Chan, X. Li, S. A. Diegel, K. Wannemuehler, S. Bhasin // *JAMA Netw Open*. – 2023 – V. 6. – № 10. – e2340030.

190. Perez-Torres, I. Oxidative Stress, Plant Natural Antioxidants, and Obesity/ I. Perez-Torres, V. Castrejón-Téllez, M. E. Soto, M. E. Rubio-Ruiz, L. Manzano-Pech, V. Guarner-Lans // *Int J Mol Sci*. – 2021. – V. 22. – № 4. – P. 1786.

191. Pozzilli, P. Testosterone, a key hormone in the context of COVID-19 pandemic / P. Pozzilli, A. Lenzi // *Metabolism*. – 2020. – V. 108. – № 154252.

192. Purohit, D. COVID-19 and lung pathologies / D. Purohit, A. K. Ahirwar, A. Sakarde, P. Asia, N. Gopal // *Horm Mol Biol Clin Investig*. – 2021. – V. 42. – № 4. – P. 435–443.

193. Ranucci, M. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome / M. Ranucci, A. Ballotta, U. Di Dedda, E. Baryshnikova, M. D. Poli [et al] // *J Thromb Haemost*. – 2020. – V. 18. – № 7. – P. 1747–1751.

194. Rasmussen, J. M. K. Seminal Oxidative Stress and Sperm DNA Fragmentation in Men from Couples with Infertility or Unexplained Recurrent Pregnancy Loss/ J. M. K. Rasmussen, M. I. R. Dalgaard, H. Alipour, F. Dardmeh, O. B. Christiansen // *J Clin Med*. – 2021. – V. 13. – № 3. – P. 833.

195. Rastrelli, G. Low testosterone levels predict clinical adverse outcomes in SARS-CoV-2 pneumonia patients / G. Rastrelli, V. Di Stasi, F. Inglese, B. Massimiliano, G. Martina, D. Di Costanzo [et al] // *Andrology*. – 2021. – V. 9. – № 1. – P. 88–98.

196. Regen, S. L. The Origin of Lipid Rafts / S. L. Regen // *Biochemistry*. – 2020. – V. 59. – № 49. – P. 4617–4621.

197. Ricci, G. Obesity in the European region: social aspects, epidemiology and preventive strategies / G. Ricci, D. Tomassoni, I. Pirillo, A. Sirignano, M. Sciotti [et al] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. – 2018. – V. 22. – № 20. – P. 6930–6939.

198. Ritter, A. Obesity and COVID-19: Molecular Mechanisms Linking Both Pandemics / A. Ritter, N. N. Kreis, F. Louwen, J. Yuan // *Int J Mol Sci*. – 2020. – V. 21. – № 16. – P. 5793.

199. Rochdi, C. Hormonal, clinical, and genetic profile of infertile patients with azoospermia in Morocco / C. Rochdi, I. Bellajdel, A. El Moudane, S. El Assri, S. Mamri, H. Taheri, H. Saadi, A. Barki, A. Mimouni, M. Choukri // *Pan Afr Med J.* – 2023. – V. 45. – P. 119.
200. Rosen, R. C. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction / R. C. Rosen, J. C. Cappelleri, M. D. Smith [et al] // *Int J Impot Res.* – 1999. – V. 11. – № 6. – P. 319–326.
201. Rosen, R. C. The international index of erectile function (IIEF): A multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction / R. C. Rosen, A. Riley, G. Wagner [et al] // *Urology.* – 1997. – V. 49. – № 6. – P. 822–830.
202. Ryan, P. M. Is adipose tissue a reservoir for viral spread, immune activation and cytokine amplification in COVID-19 / P. M. Ryan, N. M. Caplice // *Obesity.* – 2020. – V. 28. – № 7. – P. 1191–1194.
203. Salonia, A. SARS-CoV-2, testosterone and frailty in males (PROTEGGIMI): a multidimensional research project / A. Salonia, G. Corona, A. Giwercman, M. Maggi, S. Minhas, R. E Nappi [et al] // *Andrology.* – 2021. – V. 9. – № 1. – P. 19–22.
204. Sansone, A. Addressing male sexual and reproductive health in the wake of COVID-19 outbreak / A. Sansone, D. Mollaioli, G. Ciocca, E. Limoncin, E. Colonnello, W. Vena, A. Jannini // *J Endocrinol Invest.* – 2021. – V. 44. – № 2. – P. 223–231.
205. Santos, J. R. Mitochondrial functionality in reproduction: from gonads and gametes to embryos and embryonic stem cells / J. R. Santos, S. Varum, S. Amaral, P. C. Mota, A. P. Sousa, A. Amaral // *Hum. Reprod. Update.* – 2009. – V. 15. – № 5. – P. 553–572.
206. Sattar, N. Obesity a risk factor for severe COVID-19 infection: multiple potential mechanisms / N. Sattar, I. B. McInnes, J. J. V. McMurray // *Circulation.* – 2020. – V. 142. – № 1. – P. 4–6.
207. Schroeder, M. High estradiol and low testosterone levels are associated with critical illness in male but not in female COVID-19 patients: a retrospective cohort study

/ M. Schroeder, B.Schaumburg, Z. Mueller, A. Parplys, D. Jarczak, K. Roedl [et al] // *Emerging Microbes & Infections*. – 2021. – V. 10. – № 1. – P. 1807–1818.

208. Seftel, A. D. Re: Testosterone Therapy in Men with Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / A. D. Seftel // *J Urol*. – 2019. – V. 201. – № 1. – P. 13–14.

209. Selvaraj, K. Testicular Atrophy and Hypothalamic Pathology in COVID-19: possibility of the incidence of male infertility and HPG axis abnormalities / K. Selvaraj, S. Ravichandran, S. Krishnan, R. K. Radhakrishnan, N. Manickam, M. Kandasamy // *Reprod Sci*. – 2021. – V. 28. – № 10. – P. 2735–2742.

210. Sharma, A. Male infertility due to testicular disorders / A. Sharma, S. Minhas, W. S. Dhillon, C. N. Jayasena // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2021. – V. 106. – № 2. – P. 442–459.

211. Shen, B. Proteomic and Metabolomic Characterization of COVID-19 Patient Sera / B. Shen, X. Yi, Y. Sun, X. Bi, J. Du [et al] // *Cell*. – 2020. – V. 182. – № 1. – P. 59–72.

212. Shete, S. A. Antioxidant level in the seminal plasma of human subjects with different fertility potential / S. A. Shete, S. M. Hulke, A. Thakare, P. Patil, K. Kaore // *RJPBCS*. – 2012. – V. 3. – № 2. – P. 653–659.

213. Shi, S. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China / S. Shi, M. Qin, B. Shen, Y. Cai, T. Liu, F. Yang, W. Gong, X. Liu, J. Liang, Q. Zhao, H. Huang, B. Yang, C. Huang // *JAMA Cardiol*. – 2020. – V. 5. – № 7. – P. 802–810.

214. Short, K. R. Pathogenesis of influenza-induced acute respiratory distress syndrome / K. R. Short, E. J. B. V. Kroeze, R. A. M. Fouchier, T. Kuiken // *Lancet Infect Dis*. – 2014. – V. 14. – № 1. – P. 57–69.

215. Signorini, C. Redox Homeostasis and Nrf2-Regulated Mechanisms Are Relevant to Male Infertility / C. Signorini, L. Saso, S. Ghareghomi, P. Telkoparan-Akillilar, G. Collodel, E. Moretti // *Antioxidants (Basel)*. – 2024. – V. 13. – № 2. – P. 193.

216. Singh, S. A. Junk food-induced obesity- a growing threat to youngsters during the pandemic / S. A. Singh, D. Dhanasekaran, N. Ganamurali, P. L, S. Sabarathinam // *Obes Med.* – 2021. – V. 26. – 100364.
217. Singhal, T. A review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) / T. Singhal // *Indian J Pediatr.* – 2020. – V. 87. – № 4. – P. 281–286.
218. Skurla M. Obesity and reduced fertility of men / M. Skurla, R. Rybar // *Ceska Gynkol.* – 2018. – V. 83. – № 3. – P. 212–217.
219. Smith, B. K. The Role of Testosterone Therapy in Men's Health / B. K. Smith, M. Ward // *Nurs Clin North Am.* – 2023. – V. 58. – № 4. – P. 525–539.
220. Sodhi, C. P. Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of des-Arg9 bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS-induced neutrophil infiltration / C. P. Sodhi, C. Wohlford-Lenane, Y. Yamaguchi, T. Prindle, W. B. Fulton, S. Wang [et al] // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* – 2018. – V. 314. – № 1. – P. 17–31.
221. Song, J. Effects of reactive oxygen species and mitochondrial dysfunction on reproductive aging / J. Song, L. Xiao, Z. Zhang, Y. Wang, P. Kouis, L. J. Rasmussen, F. Dai // *Front Cell Dev Biol.* – 2024. – V. 12. – 1347286.
222. Song, W. J. The impact of the COVID-19 pandemic on erectile function in Chinese CP/CPPS patients / W. J. Song, J. W. Huang, Y. Liu, W. Ding, Z. Long [et al] // *Asian J Androl.* – 2023. – V. 25. – № 6. – P. 680–686.
223. Srinivas-Shankar, U. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebocontrolled study / Srinivas-Shankar, U., Roberts S. A., Connolly M. J., M. D. L O'Connell, J. E. Adams [et al] // *J ClinEndocrinol Metab.* – 2010. – V. 95. – № 2. – P. 639–650.
224. Starc, A. Infertility and sexual dysfunctions: a systematic literature review / A. Starc, M. Trampus, D. Pavan Jukic, C. Rotim, T. Jukic, A. Polona Mivsek // *Acta Clin Croat.* – 2019. – V. 58. – № 3. – P. 508–515.
225. Sturley, S. L. Potential COVID-19 therapeutics from a rare disease: weaponizing lipid dysregulation to combat viral infectivity / S. L. Sturley, T. Rajakumar,

N. Hammond, K. Higaki, Z. Márka, S. Márka, A.B. Munkacsí // J. Lipid Res. – 2020. – V. 61. – № 7. – P. 972–982.

226. Su, S. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses / S. Shuo, G. Wong, W. Shi, J. Liu, A. C K Lai [et al] // Trends Microbiol. – 2016. – V. 24. – № 6. – P. 490–502.

227. Suleiman, S. A. Lipid peroxidation and human sperm motility: protective role of vitamin E / S. A. Suleiman, M. E. Ali, Z. M. Zaki, E. M. el-Malik, M. A. Nasr // J Androl. – 1996. – V.17. – № 5. – P. 530–537.

228. Sun, J. COVID-19 and liver disease / J. Sun, A. Aghemo, A. Forner, L. Valenti // Liver International. – 2020. – V. 40. – № 6. – P. 1278–1281.

229. Sun, P. Understanding of COVID-19 based on current evidence / P. Sun, H. Lu, C. Xu, W. Sun, B. Pan // J. Med. Virol. – 2020. – V. 92. – № 6. – P. 548–551.

230. Swiatkiewicz, I. The Role of Oxidative Stress Enhanced by Adiposity in Cardiometabolic Diseases / M. Wroblewski, J. Nuskiewicz, P. Sutkowy, J. Wroblewska, A. Wozniak // Molecular Sciences. – 2023. – V. 24. – № 7. – P. 6382.

231. Tan, W. The cardiovascular burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with a focus on congenital heart disease / W. Tan, J. Aboulhosn // Int J Cardiol. – 2020. – V. 309. – P. 70–77.

232. Torzsok, P. Effects of COVID-19 Infection on Spermatogenesis, Oxidative Stress and Erectile Function / P. Torzsok, D. Oswald, C. Steiner, M. Abenhardt, C. Ramesmayer, L. Milinovic, B. Plank [et al] // J Clin Med. – 2023. – V. 12. – № 22. – P. 7099.

233. Turner, K. A. Male Infertility is a Women's Health Issue-Research and Clinical Evaluation of Male Infertility Is Needed / K. A. Turner, A. Rambhatla, S. Schon, A. Agarwal, S. A. Krawetz, J. M. Dupree, T. Avidor-Reiss // Cells. – 2020. – V. 9. – № 4. – P. 990.

234. Tyrrell, D. A. Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds / D. A. Tyrrell, M. L. Bynoe // Lancet. – 1966. – V. 287. – № 7428. – P. 76–77.

235. Ulusoy-Gezer, H. G. The Future of Obesity Management through Precision Nutrition: Putting the Individual at the Center / H. G. Ulusoy-Gezer, N. Rakıcıoğlu // *Curr Nutr Rep.* – 2024.
236. Uyeki, T. M. Influenza / T. M. Uyeki, D. S. Hui, M. Zambon, D. E. Wentworth, A. S. Monto // *Lancet.* – 2022. – V. 400. – № 10353. – P. 693–706.
237. Vague, J. La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité / J. Vague // *J. Presse Med.* – 1947. – № 30. – P. 339–340.
238. Waaler, H.T. Height Weight and mortality: the Norwegian experience / H. T. Waaler // *Acta. Med. Scand. Suppl.* – 1984. – V. 679. – P. 1–56.
239. Walls, A. C. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein / A. C. Walls, Y. J. Park, M. A. Tortorici, A. Wall, A. T. McGuire, D. Veasler // *Cell.* – 2020. – V. 181. – № 2. – P. 281–292.e6.
240. Wang, W. Research Advances in Stem Cell Therapy for Erectile Dysfunction / W. Wang, Y. Liu, Z. B. Zhu, K. Pang, J. K. Wang, J. Gu, Z. B. Li, J. Wang, Z. D. Shi, C. H. Han // *BioDrugs.* – 2024. – V. 38. – № 3. – P. 353–367.
241. Wang, Z. 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 / Z. Wang, X. Xu // *Cells.* – 2020. – V. 9. – № 4. – P. 920.
242. Wittert, G. A. An open-label, phase 2, single centre, randomized, crossover design bioequivalence study of AndroForte 5 testosterone cream and Testogel 1% testosterone gel in hypogonadal men: study LP101 / G. A. Wittert, R. W. Harrison, M. J. Buckley, J. Włodarczyk // *Clinical Trial.* – 2016. – V. 4. – № 1. – P. 41–45.
243. Wong, E. The role of obesity duration on the association between obesity and risk of physical disability / E. Wong, S. K. Tanamas, R. Wolfe, K. Backholer, C. Stevenson, [et al] // *Obesity.* – 2015. – V. 23. – № 2. – P. 443–447.
244. Wright, C. Sperm DNA damage caused by oxidative stress: modifiable clinical, lifestyle and nutritional factors in male infertility / C. Wright, S. Milne, H. Leeson // *Reprod Biomed Online.* – 2014. – V. 28. – № 6. – P. 684–703.
245. Yang, M. Pathological Findings in the Testes of COVID-19 Patients: Clinical Implications / S. Chen, B. Huang, J. Zhong, H. Su, Y. Chen, Q. Cao, L. Ma, J. He,

X. Li, X. Li, J. Zhou, J. Fan, D. Luo, X. Chang, K. Arkun, M. Zhou, X. Niea // *Eur Urol Focus*. – 2020. – V. 6. – № 5. – P. 1124–1129.

246. Yanovski, J. A. Trends in underweight and obesity: Scale of the problem / J. A. Yanovski // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2018. – V. 14. – № 1. – P. 5–6.

247. Youni, J. S. Is there an impact of the COVID-19 pandemic on male fertility? The ACE2 connection / J. S. Younis, Z. Abassi, K. Skorecki // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. – 2020. – V. 318. – № 6. – P. 878–880.

248. Yuan, S. SREBP-dependent lipidomic reprogramming as a broad-spectrum antiviral target / S. Yuan, H. Chu, J. F. Chan, Z. W. Ye, L. Wen [et al] // *Nat. Commun*. – 2020. – V. 10. – № 1. – P. 120.

249. Yurci, A. Effects of testosterone gel treatment in hypogonadal men with liver cirrhosis / A. Yurci, M. Yucesoy, K. Unluhizarci, E. Torun, S. Gursoy, M. Baskol, K. Guven, O. Ozbakir // *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. – 2011. – V. 35. – № 12. – P. 845–854.

250. Zanza, C. Cytokine Storm in COVID-19: Immunopathogenesis and Therapy / C. Zanza, T. Romenskaya, A. C. Manetti, F. Franceschi, R. La Russa [et al] // *Medicina (Kaunas)*. – 2022. – V. 58. – № 2. – P. 144.

251. Zawilska, J. B. COVID-19: from the structure and replication cycle of SARS-CoV-2 to its disease symptoms and treatment / J. B. Zawilska, A. Lagodzinski, M. Berezinska M // *J Physiol Pharmacol*. – 2021. – V. 72. – № 4.

252. Zhang, C. Liver injury in COVID-19: management and challenges / C. Zhang, L. Shi, F-S. Wang // *Lancet Gastroenterol Hepatol*. – 2020. – V. 5. – № 5. – P. 428–430.

253. Zhang, H. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE 2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target / H. Zhang, J. M. Penninger, Li Y, N. Zhong, A. S. Slutsky // *Intensive Care Med*. – 2020. – V. 46. – № 4. – P. 586–590.

254. Zhang, T. Disrupted spermatogenesis in a metabolic syndrome model: the role of vitamin A metabolism in the gut-testis axis / T. Zhang, P. Sun, Q. Geng, H. Fan,

Y. Gong, Y. Hu, L. Shan, Y. Sun, W. Shen, Y. Zhou // Gut. – 2022. – V. 71. – № 1. – P. 78–87.

255. Zhu, A. What Is a Normal Testosterone Level for Young Men? Rethinking the 300 ng/dL Cutoff for Testosterone Deficiency in Men 20-44 Years Old / A. Zhu, J. Andino, S. Daignault-Newton, Z. Chopra, A. Sarma, J. M. Dupree // J Urol. – 2022. – V. 208. – № 6. – P. 1295–1302.

256. Zou, X. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection / X. Zou, K. Chen, J. Zou, P. Han, J. Hao, Z. Han // Front Med. – 2020. – V. 14. – № 2. – P. 185–192.

257. Zou, Y. Obesity, obesities and gastrointestinal cancers / Y. Zou, C. S. Pitchumoni // Dis Mon. – 2023. – V. 69. – № 12. – P. 101592.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

Информация для пациента

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ОСНОВНОЙ ГРУППЫ

Уважаемый пациент!

Вам предлагается принять участие в клиническом исследовании **«Влияние COVID-19 на репродуктивную и эректильную функцию у молодых мужчин»**.

Участие в исследовании добровольное, если Вы откажетесь, это не повлияет на качество оказания Вам медицинской помощи.

Исследование проводит врач-эндокринолог отделения эндокринологии ГБУЗ Республиканского Многопрофильного Медицинского Центра Республики Южная Осетия **Бероева Моника Рамазовна** под руководством д.м.н., проф., заведующего кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Российского Университета Медицины» **Мкртумяна Ашота Мусаеловича**.

Цель исследования улучшить репродуктивную и сексуальную функции у мужчин молодого возраста, перенесших COVID-19. По решению врача-исследователя и научного руководителя, пациенты распределятся на две группы: основная группа – группа молодых мужчин с COVID-19, контрольная группа – группа контроля, молодые мужчины, не переболевшие COVID-19. Будет произведено сравнение клинико-лабораторных, инструментальных данных в период болезни COVID-19, через 12 недель после выздоровления. Полученная информация в ходе этого исследования позволит назначить оптимальную и эффективную заместительную терапию у молодых мужчин с развитием гипогонадизма на фоне перенесенного COVID-19.

Вы можете сами решить, будете Вы участвовать в этом исследовании или нет (это Ваш выбор). Если Вы решите принять участие в исследовании, Вас попросят заполнить, подписать и датировать данную форму информации для пациента и согласие на участие в исследовании и сохранить ее у себя, так как она содержит полезные сведения об исследовании и контактные телефоны врача.

Все сведения, полученные из Вашей медицинской карты, истории болезни, будут анализироваться в анонимном порядке и рассматриваться как конфиденциальная информация и храниться в компьютерном файле.

Персональные данные участников будут обрабатываться в соответствии с правилами обеспечения конфиденциальности, а именно, Ваши ФИО и другие персональные данные, по которым можно установить Вашу личность, в ИРК и других материалах исследования будут заменены кодом. Ключ к кодам (список кодов с «привязанными» к ним персональными данными пациентов) будет храниться у исследователя. Доступ к материалам исследования, в том числе к подписанным Информационным листкам с формами согласий на участие в исследовании, будут иметь врач-исследователь, его научный руководитель, а также члены комиссии по проверке документации исследования

(кафедральной/межкафедральной комиссии или комиссии научного подразделения, сформированной перед апробацией), все они обязаны по закону сохранять конфиденциальность персональных данных участников исследования. Материалы и результаты послужат основой для написания научных статей, которые будут опубликованы в профессиональных медицинских журналах для практикующих врачей, но Ваши ФИО там упоминаться не будут. Подписывая форму информированного согласия, Вы даете согласие также на обработку Ваших персональных данных, как указано выше.

По данному адресу и телефону Вы можете получить дополнительную информацию: 500200 г. Цхинвал, ул. Осетинская, д.78, ГБУЗ «Республиканский Многопрофильный Медицинский Центр», тел: 89280681347

Ф.И.О. пациента (печатными буквами)

Дата и время

Подпись пациента

Врач-исследователь: Бероева Моника Рамазовна

Дата и время

Подпись врача-исследователя

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ

Уважаемый пациент!

Вам предлагается принять участие в клиническом исследовании **«Влияние COVID-19 на репродуктивную и эректильную функцию у молодых мужчин»**.

Участие в исследовании добровольное, если Вы откажетесь, это не повлияет на качество оказания Вам медицинской помощи.

Исследование проводит врач-эндокринолог отделения эндокринологии ГБУЗ Республиканского Многопрофильного Медицинского Центра Республики Южная Осетия **Бероева Моника Рамазовна** под руководством д.м.н., проф., заведующего кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Российского Университета Медицины» **Мкртумяна Ашота Мусаеловича**.

Цель исследования улучшить репродуктивную и сексуальную функции у мужчин молодого возраста, перенесших COVID-19. По решению врача-исследователя и научного руководителя, пациенты распределяются на две группы: основная группа – группа молодых мужчин с COVID-19, контрольная группа – группа молодых здоровых мужчин добровольцев, которые не болели COVID-19. Контрольной группе будет проводиться анкетирование: анкета анамнеза жизни участника научного исследования, анкета участника научного исследования для оценки антропометрии и гемодинамических показателей, опросник по оценке

эректильной функции (МИЭФ-5), исследование крови на гормоны: общий тестостерон, лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны, соотношение ФСГ к ЛГ, тиреотропный гормон, тироксин свободный, пролактин, определение простатического специфического антигена общего, исследование спермограммы, ультразвуковое исследование предстательной железы. Будет произведено сравнение клинико-лабораторных, инструментальных данных основной и контрольной групп. Полученная информация в ходе этого исследования позволит назначить оптимальную и эффективную заместительную терапию у молодых мужчин с развитием гипогонадизма на фоне перенесенного COVID-19.

Вы можете сами решить, будете Вы участвовать в этом исследовании или нет (это Ваш выбор). Если Вы решите принять участие в исследовании, Вас попросят заполнить, подписать и датировать данную форму информации для пациента и согласие на участие в исследовании и сохранить ее у себя, так как она содержит полезные сведения об исследовании и контактные телефоны врача.

Персональные данные участников будут обрабатываться в соответствии с правилами обеспечения конфиденциальности, а именно, Ваши ФИО и другие персональные данные, по которым можно установить Вашу личность, в ИРК и других материалах исследования будут заменены кодом. Ключ к кодам (список кодов с «привязанными» к ним персональными данными пациентов) будет храниться у исследователя. Доступ к материалам исследования, в том числе к подписанным Информационным листкам с формами согласий на участие в исследовании, будут иметь врач-исследователь, его научный руководитель, а также члены комиссии по проверке документации исследования (кафедральной/межкафедральной комиссии или комиссии научного подразделения, сформированной перед апробацией), все они обязаны по закону сохранять конфиденциальность персональных данных участников исследования. Материалы и результаты послужат основой для написания научных статей, которые будут опубликованы в профессиональных медицинских журналах для практикующих врачей, но Ваши ФИО там упоминаться не будут. Подписывая форму информированного согласия, Вы даете согласие также на обработку Ваших персональных данных, как указано выше.

По данному адресу и телефону Вы можете получить дополнительную информацию: 500200 г. Цхинвал, ул. Осетинская, д.78, ГБУЗ «Республиканский Многопрофильный Медицинский Центр», тел: 89280681347.

Ф.И.О. пациента (печатными буквами)

Дата и время

Подпись пациента

Врач-исследователь: Бероева Моника Рамазовна

Дата и время

Подпись врача-исследователя

Приложение Б

Информированное согласие пациентов

Информированное согласие пациента основной группы

Я _____ прочитал(а) информацию о научном исследовании *«Влияние COVID-19 на репродуктивную и эректильную функции у молодых мужчин»* и я согласен(а) в нём участвовать.

У меня было достаточно времени, чтобы принять решение об участии в исследовании.

Я понимаю, что могу в любое время по моему желанию отказаться от дальнейшего участия в исследовании и если я это сделаю, то это не повлияет на моё последующее лечение и внимание врачей.

Я добровольно соглашаюсь, чтобы мои данные, полученные в ходе исследования, использовались в научных целях и были опубликованы с условием соблюдения правил конфиденциальности.

Я получил(а) экземпляр «Информации для пациента и Информированного согласия пациента».

Ф.И.О. пациента (печатными буквами)

Дата и время

Подпись пациента

Врач-исследователь: Бероева Моника Рамазовна

Дата и время

Подпись врача-исследователя

Информированное согласие пациентов контрольной группы

Я _____ прочитал(а) информацию о научном исследовании *«Влияние COVID-19 на репродуктивную и эректильную функции у молодых мужчин»* и я согласен(а) в нём участвовать.

У меня было достаточно времени, чтобы принять решение об участии в исследовании.

Я понимаю, что могу в любое время по моему желанию отказаться от дальнейшего участия в исследовании и если я это сделаю, то это не повлияет на моё последующее лечение и внимание врачей.

Я добровольно соглашаюсь, чтобы мои данные, полученные в ходе исследования, использовались в научных целях и были опубликованы с условием соблюдения правил конфиденциальности.

Я получил(а) экземпляр «Информации для пациента и Информированного согласия пациента».

Ф.И.О. пациента (печатными буквами)

Дата и время

Подпись пациента

Врач-исследователь: Бероева Моника Рамазовна

Дата и время

Подпись врача-исследователя

Приложение В

Анкета анамнеза жизни участника научного исследования

ФИО _____

Возраст _____

Таблица Б.1

1. Сопутствующие заболевания	
2. Вредные привычки: А) нет Б) курение В) злоупотребление алкоголем Г) лечился от алкоголизма Д) другое	
3. Семейное положение А) женат и/или состою в гражданском браке Б) не женат	
4. Есть дети А) да Б) нет	
5. Желание иметь детей в ближайшее время А) да Б) нет	

Приложение Г**Анкета участника научного исследования для оценки антропометрии и
гемодинамических показателей**

Таблица Г.1

1. Фамилия Имя Отчество	
2. Возраст	
3. Рост	
4. Вес	
5. ИМТ	
6. АД	
7. ЧСС	

Приложение Д

Опросник по оценке эректильной функции (МИЭФ-5)

(анонимно)

Дата исследования

Обследование:

Первичное

Период после выздоровления

После лечения ЗГТ

Таблица Д.1

	Почти никогда или никогда	Редко (реже, чем в половине случаев)	Иногда (примерно, в половине случаев)	Часто (более, чем в половине случаев)	Почти всегда или всегда
	Чрезвычайно трудно	Очень трудно	Трудно	Не очень трудно	Не трудно
1. Как часто у Вас возникала эрекция при сексуальной активности за последнее время?	1	2	3	4	5
2. Как часто за последнее время возникающая у Вас эрекция была достаточна для введения полового члена (для начала полового акта)	1	2	3	4	5

Продолжение таблицы Д.1

3. При попытке полового акта как часто у Вас получалось осуществить введение полового члена (начать половой акт)?	1	2	3	4	5
4. Как часто за последнее время Вам удавалось сохранить эрекцию после начала полового акта?	1	2	3	4	5
5. Насколько трудным было сохранить эрекцию в течении и до конца полового акта?	1	2	3	4	5

Суммарный балл степени выраженности ЭД _____

Оценка результатов:

21-25 баллов – эректильная дисфункция отсутствует

16-20 баллов – эректильная дисфункция легкой степени

11-15 баллов – эректильная дисфункция умеренной степени

5-10 баллов – выраженная эректильная дисфункция