Кариев Саидахрор Саидасланович
Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)
Абдурахманов Камолиддин Дусткобилович
Термезский филиал Ташкентской медицинской университет (Термез, Узбекистан)
Омонов Шохрух Рахимович
Университет Алфраганус (Ташкент, Узбекистан)

СОСТОЯНИЕ ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СПЕРМОГРАММЫ У МУЖЧИН, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Аннотация. *SARS-CoV-2 может оказывать негативное воздействие на репродуктивную систему мужчин. Изучение основных показателей спермальной жидкости мужчин после перенесенной инфекции COVID-19. В исследование включены пациенты-мужчины, выздоровевшие от COVID-19. В период с февраля 2020 года по сентябрь 2021 года проведен анализ спермальной жидкости 48 мужчин. Из них 26 мужчин, у которых в анамнезе переболели COVID-19 и имели лабораторное подтверждение перенесенной инфекции. Исследованы ключевые показатели спермограммы: объём эякулята, общее количество сперматозоидов, концентрация сперматозоидов, процент патологических форм, pH спермальной жидкости и концентрация лейкоцитов. Показатели спермограммы больных, переболевших COVID-19, существенно отличались от показателей пациентов, которые не перенесли инфекции COVID-19. У них в 2 раза снижен объём эякулята, в 3,6 раза меньше общее количество сперматозоидов. Соответственно этому, почти в 2 раза снижена и концентрация сперматозоидов. Обнаружено повышение pH спермальной жидкости. Процент патологических форм сперматозоидов оказался в 2 раза больше. Для мужчин, перенесших COVID-19 и у которых повышен уровень IgG SARS-CoV-2 в сыворотке крови, характерны достоверные количественные и качественные изменения фертильности. Следовательно, коронавирусная инфекция COVID-19 влияет на мужскую репродуктивную функцию и тем, самым может способствовать усугублению уже происходящему в последние десятилетия снижению мужской фертильности. Эти данные указывают на возможное снижение рождаемости в данном регионе.*

Ключевые слова: *COVID-19, SARS-CoV-2, фертильность мужчин, репродуктивная система мужчин.*

Kariev Saidahror Saidaslanovich
Center for the development of professional qualification of medical workers of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan)
Abdurakhmanov Kamoliddin Dustqobilovich
Termez branch of Tashkent Medical University (Termez, Uzbekistan)
Omonov Shokhrukh Rakhimovich
Alfraganus University (Tashkent, Uzbekistan)

THE STATE OF THE MAIN SPERMOGRAM INDICATORS IN MEN WHO HAVE HAD COVID-19

Summary. *According to scientific research, SARS-CoV-2 can hurt the male reproductive system. Of this study was to study the main indicators of semen fluid in men after COVID-19 infection. The study included male patients who had recovered from COVID-19. Between February 2020 and September 2021, semen analysis was performed on 48 men. 26 of them, had a history of COVID-19 and had laboratory confirmation of the last infection (IgG). The key indicators of the spermogram were studied: Volume of ejaculate, Total number of sperm, Concentration of sperm, Percentage of pathological forms, pH of semen fluid, and concentration of leukocytes. The spermogram indicators of patients who recovered from COVID-19 differed significantly from the indicators of patients who did not survive COVID-19 infection. Their ejaculate volume is 2 times less, and the total number of sperm is 3.6 times less. Accordingly, the concentration of spermatozoa is reduced by almost 2 times. An increase in the pH of semen fluid was detected. The percentage of pathological forms of sperm is 2 times higher. Men who have had COVID-19 and have elevated levels of IgG SARS-CoV-2 are characterized by significant quantitative and qualitative changes in fertility. Therefore, the COVID-19 coronavirus infection affects male reproductive function and may thus contribute to the aggravation of the already ongoing decline in male fertility in recent decades. These data indicate a possible decline in the birth rate in this region.*

Key words*: COVID-19, SARS-CoV-2, male fertility, male reproductive system.*

Kariev Saidahror Saidaslanovich
O‘zbekiston Respublikasi Sog‘liqni saqlash vazirligi huzuridagi Tibbiyot xodimlarining malakasini oshirish markazi (Toshkent, O‘zbekiston)
Abduraxmanov Kamoliddin Do‘stqobilovich
Toshkent tibbiyot universiteti Termiz filiali (Termiz, O‘zbekiston)
Omonov Shohruh Rahimovich
Alfuragans Universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

COVID-19 INFEKSIYASINI BOSHDAN KECHIRGAN ERKAKLARDA SPERMOGRAMMANING ASOSIY KO‘RSATKICHLARI HOLATI

Annotatsiya. *Ilmiy tadqiqotlarga ko‘ra, SARS-CoV-2 virusi erkaklarning reproduktiv tizimiga salbiy ta’sir ko‘rsatishi mumkin. Ushbu tadqiqotning maqsadi — COVID-19 infeksiyasidan keyin erkaklar urug‘ suyuqligining asosiy ko‘rsatkichlarini o‘rganishdan iborat bo‘ldi. Tadqiqotga COVID-19 dan sog‘aygan erkak bemorlar jalb etildi. 2020-yil fevralidan 2021-yil sentabriga qadar 48 nafar erkakning spermogrammasi tahlil qilindi. Ulardan 26 nafarida COVID-19 bilan kasallanish tarixi mavjud bo‘lib, ularning oxirgi infeksiyasi laboratoriya orqali (IgG) tasdiqlangan edi. Spermogrammaning asosiy ko‘rsatkichlari o‘rganildi: eyakulyat hajmi, spermatozoidlarning umumiy soni, ularning konsentratsiyasi, patologik shakllar foizi, urug‘ suyuqligining pH darajasi va leykotsitlar konsentratsiyasi. COVID-19 dan sog‘aygan bemorlarning spermogramma ko‘rsatkichlari ushbu infeksiyani boshdan kechirmagan bemorlarning ko‘rsatkichlaridan sezilarli darajada farq qildi. Ularning eyakulyat hajmi 2 baravar kam, spermatozoidlarning umumiy soni esa 3,6 baravar kam bo‘ldi. Mos ravishda spermatozoidlar konsentratsiyasi deyarli 2 baravar kamaygan. Urug‘ suyuqligining pH darajasida oshish kuzatildi. Spermatozoidlarning patologik shakllari foizi 2 baravar yuqori bo‘ldi. COVID-19 bilan kasallangan va SARS-CoV-2 IgG darajasi yuqori bo‘lgan erkaklarda fertilitetning miqdoriy va sifat jihatdan jiddiy o‘zgarishlari kuzatiladi. Shunday qilib, COVID-19 koronavirus infeksiyasi erkaklarning reproduktiv funksiyasiga salbiy ta’sir ko‘rsatib, so‘nggi o‘n yilliklarda kuzatilayotgan erkaklar bepushtligining ortishiga hissa qo‘shishi mumkin. Ushbu ma’lumotlar mintaqada tug‘ilish darajasining pasayishi ehtimoli borligini ko‘rsatadi.*

Kalit so‘zlar: *COVID-19, SARS-CoV-2, erkaklar fertiliteti, erkaklar reproduktiv tizimi.*

Актуальность. Данные мета-анализа, опубликованного в 2017 году, свидетельствуют о том, что за 4 десятилетия (1973-2011гг) наблюдалось снижение ключевых показателей спермограммы на 50-60% [1]. ВОЗ постоянно пересматривает Рекомендации по оценке спермограмм. Следует отметить, что они также изменяются в сторону уменьшения значений этих и других показателей. Следовательно, с каждым годом существует тенденция к снижению качества спермы [2, 3].

По мнению ряда авторов, эти выводы ошибочны и причиной тому, по их мнению, является отсутствие качественных данных, подтверждающих снижение параметров спермы с течением времени. Споры существуют из-за некачественных данных и интерпретаций, которые использовались на протяжении прошлого столетия. Более надежные современные данные дают более убедительный сигнал о том, что ни параметры спермы, ни мужская фертильность не изменились за последнее столетие [3].

Значимыми причинами наблюдаемых трансформаций служат изменения окружающей среды. Воздействие химических веществ и малоподвижного образ жизни оказывают негативное влияние на сперматогенез [4]. И эта тенденция, вероятно, будет усиливаться среди населения в целом, а будущие проспективные исследования должны выяснить потенциальные причины этого снижения.

В вязи с произошедшими за последние 5 лет эксцессами вполне обоснованно ожидать более глубоких изменений показателей мужской фертильности. В частности, это касается влияния коронавирусной инфекции на мужское здоровье. Согласно последним научным исследованиям, SARS-CoV-2 может оказывать негативное воздействие на репродуктивную систему, приводя к снижению количества и подвижности сперматозоидов, влиять на нарушение эректильной функции, снижение уровня тестостерона в крови [5].

В свете сообщений о снижении качества спермы и коэффициентов рождаемости в некоторых регионах мира, а также других изменений, вопрос о том, меняется ли фертильность мужчин, требует исследования. Всё это указывает на необходимость (востребованность) продолжение исследований по этой проблеме [6].

Цель исследования. Изучение основных показателей спермальной жидкости мужчин после перенесенной инфекции COVID-19.

Материал и методы. *Характеристика пациентов.*

Для исследования были набраны пациенты-мужчины, выздоровевшие от COVID-19. В период с февраля 2020 года по сентябрь 2021 года проведен анализ спермальной жидкости 48 мужчин. Из них 26 мужчин, у которых в анамнезе переболели COVID-19 и имели лабораторное подтверждение перенесенной инфекции (группа-1) – повышенный уровень IgG в сыворотке крови. Средний возраст пациентов этой группы составил 26,3±2,7 лет. Следующие 22 мужчин, которые не имели субъективных и лабораторных признаков перенесенной инфекции COVID-19 (группа-2). Средний возраст пациентов этой группы составил 29,9±0,6 лет. К моменту обследования ни один из мужчин из обеих групп не был вакцинирован по поводу COVID-19.

Лабораторные исследования.

Все пациенты сдавали анализы согласно стандартным общепринятым рекомендациям [7]. Исследование спермы выполняли на анализаторе SW-3700 (Производства компании MES, КНР). Анализ осуществляли согласно рекомендациям ВОЗ [8].

Так же, чтобы обеспечить точность сбора данных, внимание пациентов акцентировали на следующие моменты:

– убедиться, что вся сперма попадает в чашку для сбора;

– не использовать презерватив для сбора спермы;

– воздержаться от эякуляции в течение двух-семи дней перед сбором образца;

– собирать второй образец не позднее, чем через две недели после первого.

– избегать использования смазок, поскольку эти продукты могут повлиять на подвижность сперматозоидов.

В качестве ключевых показателей для анализа спермограммы в данном исследовании были выбраны:

Объём эякулята,

Общее количество сперматозоидов,

Концентрация сперматозоидов,

Процент патологических форм сперматозоидов,

pH спермы,

Концентрация лейкоцитов в спермальной жидкости.

Для исключения наличия бактериальной инфекции в мочеполовом тракте проводили порционное исследование мочи по Meares-Stamey - микроскопическое и бактериологическое (при необходимости) исследовании секрета простаты и проб мочи, полученных из различных отделов мочеполового тракта. Контролировали наличие нитрита, как косвенного признака бактериальной инвазии.

Статистический анализ. Все статистические анализы проводились на персональном компьютере с использованием программного обеспечения “Microsoft Excel 2013”, “Microsoft Access 2013”, а также пакета статистических программ “R for Windows 2.15.0”. Вычисляли среднеарифметическую (M), среднее квадратичное отклонение (σ), относительные величины (частота, %). Статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялось по критерию (t) Стьюдента (при нормальном распределении) и при помощи теста Уилкокса (при анализе ненормально распределенных и непараметрических данных). Доверительные интервалы (CI), приводимые в работе, строились для доверительной вероятности p=95% (критический уровень значимости в данном исследовании принимался равным 0,05).

Результаты исследования. *Клиническая характеристика пациентов*.

В это исследование были включены 48 пациентов мужчин, жителей Сурхандарьинской области, которые обратились на консультацию в амбулаторию на андрологический приём. Из которых 26 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 в анамнезе (1,5-2 месяца после болезни и не ранее чем на 42-й день после болезни). Остальные 22 пациента проходили обследование по поводу эректильной дисфункции, без каких-либо сопуствующих хронических заболеваний.

Лабораторно подтвержденный COVID-19 определялся как положительный результат теста на уровень антител класса G (IgG) SARS-CoV-2 к RBD-домену S-белка. Методом определения служил хемилюминесцентный иммуноанализ (Sperm Quality Analyzer SQA-iO, КНР). Диапазон количественного измерения: 2,9 - 5680 BAU/мл.

Для рандомизации и чистоты результатов, исключали наличие у обследуемых других заболеваний, которые могут быть причиной повышения иммуноглобулинов класса G. Такие аутоиммунные патологии как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, синдром Шегрена, а также саркоидоз, хронические заболевания печени, хронические или возвратные инфекции и паразитарные заболевания. Из сопутствующих заболеваний, у пациентов первой группы были выявлены остаточные явления после перенесенной пневмонии, а также лёгкая степень эректильной дисфункции и симптомы абактериального простатита категории IV у пациентов обеих групп (таблица 1).

Таблица 1.

Клиническая характеристика пациентов

Группа	Возраст, г. Медиана (IQR)	Тяжесть перенесенного COVID-19 заболевания, n (%)			Сопутствующие заболевания, n (%)		IgG ≥ 10,0 BAU /мл, n (%)	
		Лёгкое течение	Средней тяжести	Тяжёлое течение	Да	Нет	Да	Нет
С подтверждённым COVID-19 (n = 26)	27,0 (21-44)	17 (65,4)	7(26,9)	2(7,7)	12 (46,2)	14 (53,8)	26 (100)	НД
Нет подтверждения COVID-19 (n = 22)	29,0 (19-45)	НД	НД	НД	6(27,3)	16 (72,7)	НД	22 (100)
Сокращения: НД – нет данных/ не применимо.								

Результаты лабораторных исследований эякулята отражены в таблице 2.

Таблица 2.

Результаты лабораторных исследований эякулята

Критерий	**Переболевшие ковид (n=26),** M±m	**Без ковид (n=22),** M±m	p
Объём эякулята, мл	1,94±0,08	3,86±0,21	<0,05
Обще количество сперматозоидов, млн	44,16±6,14	159,1±12,3	<0,05
Количество сперматозоидов, млн/мл	22,37±2,90	42,72±2,89	<0,05
pH спермальной жидкости	8,41±0,12	7,61±0,02	<0,05
Патологические формы, %	27,72±1,29	12,73±0,88	<0,05
Концентрация лейкоцитов, млн/мл	2,78±0,29	0,72±0,11	<0,05

Как видно из таблицы показатели спермограммы больных, переболевших COVID-19, существенно отличались от показателей пациентов, которые не перенесли инфекции COVID-19 (таблица 2). У пациентов первой группы объём эякулята снижен в 2 раза по сравнению с аналогичными результатами пациентов второй группы. Общее количество сперматозоидов так же оказалось меньше в 3,6 раза, чем во второй группе. Соответственно этому, почти в 2 раза снижена и концентрация сперматозоидов. Особо интересным оказался факт повышения pH эякулята. Так у переболевших COVID-19 мужчин (группа 1), pH был достоверно (<0,05) выше чем у мужчин группы 2. Процент патологических форм сперматозоидов оказался в 2 раза больше так же у пациентов в первой группе. Показатель концентрация лейкоцитов обнаружил аналогичное отношение. Последний был в 3,8 раз выше у пациентов в первой группе.

Обсуждение результатов. В ряде публикаций последних лет можно найти информацию, что несмотря на то, что не смогли обнаружить SARS-CoV-2 в сперме, коронавирусная инфекция COVID-19 в целом влияет на мужскую репродуктивную функцию и тем, самым достоверно способствует усугублению уже проистекающего в последние десятилетия снижения мужской фертильности. Однако у мужчин, как болеющих, так и выздоровевших от COVID-19 эти исследования при анализе качественных показателей спермы имеют разноречивые данные [2, 3, 17]. При повторных изучениях проб через 2-2,5 месяца эти показатели изменялись, но не до оптимального уровня. Как для семейных пар, так и клиник вспомогательных репродуктивных технологий и банков спермы следует особо рассматривать возможности оценки спермы мужчин, инфицированных COVID-19. Следовательно для мужчин с положительным анамнезом SARS-CoV-2 определённых данных как по срокам, так и по нормализации качества их спермы чётко определённых данных нет.

Подтверждено, что мультиорганные эффекты COVID-19 значимо изменяют функциональное состояние многих системы организма, включая сердце, легкие, почки, кожу, мозг, а также мужскую репродуктивную функцию [18, 19]. Хорошо известно, что несколько вирусных инфекций, включая эпидемический паротит, связаны со снижением качества спермы и мужским бесплодием [20]. Кроме того, уже подтверждено, что все лихорадочные состояния отрицательно сказываются на постмейотический период, внося существенные изменения на показатели концентрации, морфологии и подвижности сперматозоидов [21].

Недавнее структурное и функциональное исследование показало, что рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 - это мишень для инфекции SARS-CoV-2. Наличие экспрессии фермента в зародышевых клетках, клетках Лейдига и клетках Сертоли, позволяет предположить, что яички являются потенциальной мишенью для инфекции SARS-CoV-2 [22]. Как подтверждение этого, результаты исследования Yang и соавторов, которые сообщили о значительном повреждении семенных канальцев и уменьшении количества клеток Лейдига, а также наличие легкого лимфоцитарного воспаления в яичках пациентов с COVID-19 [23].

Некоторые публикации предполагают, что неблагоприятное воздействие COVID-19 на репродуктивную функцию мужчин может быть в первую очередь обусловлено системной воспалительной реакцией и индукцией оксидативного стресса [24]. Выявленные в процессе исследования изменения подтвердили предположение ожидаемого ухудшения фертильности у мужчин после COVID-19. Это ещё одно подтверждение предполагаемого снижения показателей рождаемости в ближайшей перспективе и соответственно следует предполагать рост обращаемости населения к профильным узким специалистам [4].

Безусловно, важен анализ причинно-следственной связи между обнаруженными изменениями в спермограммах. Известно, что если pH спермальной жидкости выше нормы – 8,0 и располагается в щелочном диапазоне, то следует предполагать наличие воспалительного процесса или инфекции. Научными исследованиями

подтверждено, что инфекции способны снижать фертильность мужчин посредством различных механизмов. Это могут быть как нарушение местной иммунной регуляции, которая вызывает таким образом развитие аутоантител к сперматозоидам, или же нарушение функции мужских добавочных желез. Вследствие этого, снижается качество или количество семенной жидкости. Кроме того, патогены могут повредить сперматозоиды напрямую или через вызванное ими воспаление [9, 10, 11].

В наших наблюдениях, ещё одним подтверждением наличия воспаления является повышение концентрации лейкоцитов в спермальной жидкости. И хотя ни один из пациентов не указал о перенесенном в остром периоде COVID-19 эпидидимите или орхите, концентрация лейкоцитов у них была в 4 раза выше, чем в группе 2. Это соответствует результатам наблюдений и литературного обзора публикации Еникеева Д. и соавт. [5]. Отрицательный нитрит тест и отсутствие роста микрофлоры в образцах мочи и семенной жидкости, указывают на асептический характер воспаления у наших пациентов.

Роль асептического воспаления общепризнана в патогенезе бесплодия, ассоциированного с оксидативным стрессом, нитрозативным стрессом и гипоксией [12]. В физиологических условиях сперма производит небольшое количество активных форм кислорода (СР), которые необходимы для оплодотворения, акросомной реакции и капацитации. При патологических состояниях, основным источником свободных радикалов (СР) в эякуляте являются сперматозоиды с нарушенной морфологией, а также лейкоциты. Последние продуцируют СР до 1000 раз больше, чем сперматозоиды. С одной стороны, такой высокий уровень продукции СР необходим для реализации противомикробной и противовоспалительной функций. С другой стороны, огромное количество СР, в свою очередь, ассоциировано с оксидативным стрессом, что обуславливает гибель или патологию сперматозоидов [13, 14, 15]. Следовательно, если повышенное производство СР не связано с усилением систем очистки, происходит перекисное повреждение плазматической мембраны сперматозоидов и потеря целостности ДНК, что приводит к гибели клеток и соответственно к снижению фертильности.

COVID-19 способен вызывать широко распространенную дисфункцию эндотелия в системах органов за пределами легких и почек. Вирус может проникать в эндотелиальные клетки и влиять на многие органы, включая органы репродуктивной системы мужчин [16]. Данное состояние сосудистой системы ещё один значимый фактор развития оксидативного стресса. Повышенное производство СР лейкоцитами, по-видимому, является прямым следствием воспалительных процессов или сосудистых заболеваний, приводящих к гипоксии или ишемии.

Во всех указанных выше случаях в лечении пациентов с подобными заболеваниями мужской репродуктивной системы, осложненными экскреторно-токсической нормой бесплодия эффективны антиоксиданты [12, 13, 25]. Тем не менее доказано, что прием антиоксидантных добавок не лечит основное заболевание, вызывающее снижение фертильности. Для специалистов следует считать важным выявление и лечение причины повышенной продукции активных форм кислорода. В нашем случае естественно главной первопричиной мы считаем коронавирусную инфекцию COVID-19. Но настораживают результаты исследований по восстановлению нормального сперматогенеза после коронавирусной инфекции. Предполагаемое время восстановления составляет 3 месяца, но продолжающиеся в настоящее время дальнейшие исследования, обнаруживают что у ряда мужчин произошли необратимые повреждения. Частота их различна – от 9 до 28% мужчин переболевших COVID-19. Поэтому, в любом случае первым шагом для всех этих мужчин, переболевших COVID-19, с целью сохранения фертильности и особенно для исходно страдающих бесплодием; может стать назначение антиоксидантных добавок. Они могут помочь сохранить баланс между производством и клиренсом СР и, таким образом, улучшить качество спермы. Ряд исследований до COVID-19 обнаружили более низкую частоту анеуплоидии сперматозоидов у мужчин с более высоким потреблением антиоксидантов в рационе, чем у тех, у кого потребление ниже [26, 27]. В качестве компонентов комплекса антиоксидантных добавок наиболее известны и популярны - Vitamin E, Vitamin C, N-acetyl-L-cysteine, ZnSO4, Glutathione, Pentoxifylline, Carnitine, Catalase, Selenium, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reactive oxygen species, Coenzyme Q10, superoxide dismutase. Прием подобных комбинированных антиоксидантных добавок в рамках как терапии в период лечения COVID-19, так и в последующем при реабилитации, возможно представится адекватной стратегией для оптимизации фертильности у пациентов с вирусной инфекцией SARS-CoV-2.

Заключение.

Таким образом, для мужчин, перенесших COVID-19 и у которых повышен уровень IgG SARS-CoV-2 в сыворотке крови, характерны достоверные изменения фертильности. По сравнению с аналогичными показателями лиц, которые не имели субъективных и лабораторных признаков перенесенной инфекции COVID-19 (с нормальным уровнем IgG SARS-CoV-2 в сыворотке крови) у наших пациентов обнаружены - сниже-

ние объёма эякулята и общего количества сперматозоидов, повышение процента патологических форм и pH спермальной жидкости. На фоне всемирной тенденции снижения ключевых показателей спермограммы, эти данные указывают на усугубление нарушений фертильности и предполагаемого снижения рождаемости в выбранном регионе. В связи с этим, на наш взгляд, комплекс медикаментозного лечения COVID-19, как в острый период лечения, так и в последующем при реабилитации, целесообразно дополнить средствами для протекции и улучшения сперматогенеза. Углубленные рандомизированные исследования по определению предполагаемых причин и механизмов наблюдаемых изменений репродуктивной системы мужчин с коронавирусной инфекцией, определению сроков нормализации качественных и количественных параметров спермы всё же следует считать востребованными. А для оценки эффективности проведенного лечения и реабилитации основным результатом любого исследования должны быть не только изменения показателей спермограммы, но конечно же показатель наступления беременности.

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. H.Levine et al., Human Reproduction Update, Vol.23, No.6 pp. 646–659, 2017. doi:10.1093/humupd/dmx022.
2. EAU Guidelines. Sexual and Reproductive Health: MALE INFERTILITY, 129-160. Edn. presented at the EAU Annual Congress, Paris 2024. ISBN 978-94-92671-23-3. https://uroweb.org/guidelines/sexual-and-reproductive-health/chapter/male-infertility
3. Are worldwide sperm counts declining? Jørgensen, Niels et al. Fertil Steril. 2021. Volume 116, Issue 6:1457-1463. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.10.020.
4. Eleven-year longitudinal study of U.S. sperm donors demonstrates declining sperm count and motility. S. Chang,, T. G. Nazem, D. Gounko, J. Lee, N. Bar-Chama, J. M. Shamonki, C. Antonelli, A. B. Copperman. FERTILITY & STERILITY. Vol. 110, No. 4, Supplement, September 2018. e54 ASRM Abstracts. O-126 Tuesday, October 9, 2018 12:00 PM.
5. Prospective two-arm study of testicular function in patients with COVID-19. Enikeev D, Taratkin M, Morozov A, et al. Andrology. 2022;10:1047–1056. https://doi.org/10.1111/andr.13159.
6. Is human fecundity changing? A discussion of research and data gaps precluding us from having an answer. Smarr MM, Sapra KJ, Gemmill A, Kahn LG, Wise LA, Lynch CD, et al. Hum Reprod 2017;32:499–504.
7. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, 5th ed. (2010).
8. World Health Organization. Ejakulatdiagnostik: Spermiogramm nach WHO-Kriterien 2010 [Semen analysis: spermiogram according to WHO 2010 criteria]. Gottardo F, Kliesch S; Urologe A. 2011 Jan;50(1):101-8. German. doi: 10.1007/s00120-010-2466-6. PMID: 21161160.
9. Sperm success and immunity. S.Wigby, S.S. Suarez, B.P. Lazzaro, T.Pizzari, M.F. Wolfner. Curr Top Dev Biol. 2019; 135: 287–313. doi:10.1016/bs.ctdb.2019.04.002.
10. Urogenital infection as a risk factor for male infertility. Schuppe H-C, et al. Deutsches Aerzteblatt International, 2017. 114(19), 339–346.
11. Male infertility: Causes and cures. Wald M. Sexuality, Reproduction and Menopause. 2005;3(2):83-87. doi:10.1016/J.SRAM.2005.09.006.
12. Роль антиоксидантов в лечении бесплодных мужчин с варикоцеле. Шатылко Т.В., Гамидов С.И., Попова А.Ю., Бицоев Т.Б. Медицинский совет. 2021;(13):23–33. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-23-33.
13. Антиоксиданты в лечении пациентов с воспалительными заболеваниями мужской репродуктивной системы, осложненными экскреторно-токсической формой бесплодия. Выборнов С.В., Асфандияров Ф.Р., Сеидов К.С., Круглов В.А. Экспериментальная и клиническая урология № 3 2018 с.74-81
14. Goral bleaching: the role of the host. Baird AN, Bhagooli R, Ralf PJ, Takachashi S. Trends Ecol Evol 2009;24(1):16-20. doi: 10.1016/j.tree.2008.09.005.
15. The biochemistry of aging muscle. Carmeli E., Coleman R., Reznick A.Z., Exp Gerontol. 2002; 37(4):477-89.
16. COVID-19 Endothelial Dysfunction Can Cause Erectile Dysfunction: Histopathological, Immunohistochemical, and Ultrastructural Study of the Human Penis. Kresch E, Achua J, Saltzman R, Khodamoradi K, Arora H, Ibra-him E, Kryvenko ON, Almeida VW, Firdaus F, Hare JM, Ramasamy R. World J Mens Health. 2021 Jul;39(3):466-469. https://doi.org/10.5534/wjmh.210055.
17. Association between post-COVID-19 conditions and male semen quality in Japan: A descriptive investigation. Taketomo Maruki, Shinichiro Morioka, Yusuke Miyazato, Shinya Tsuzuki, Kentaro Takezawa, Sohei Kuribayashi, Satoshi Kutsuna, Norio Ohmagari, Shinichiro Fukuhara. Journal of Infection and Chemotherapy 30 (2024) 1194–1196. https://doi.org/10.1016/j.jiac.2024.06.021
18. Semen impairment and occurrence of SARS-CoV-2 virus in semen after recovery from COVID-19. M. Gacci, M. Coppi, E. Baldi, A. Sebastianelli, C. Zaccaro, S. Morselli, et al. Hum Reprod, 36 (2021), pp. 1520-1529, 10.1093/humrep/deab026.

19. COVID-19 and male reproductive function: a prospective, longitudinal cohort study. B.H. Maleki, B. Tartibian. Reproduction, 161 (2021), pp. 319-331, 10.1530/REP-20-0382].

20. Viral threat to male fertility. W. Liu, R. Han, H. Wu, Daishu Han. Andrologia, 50 (2018), Article e13140, 10.1111/and.13140

21. History of febrile illness and variation in semen quality. E. Carlsen, A.M. Andersson, J.H. Petersen, N.E. Skakkebaek. Hum Reprod, 18 (2003), pp. 2089-2092, 10.1093/humrep/deg412.

22. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2. Y. Zhao, Z. Zhao, Y. Wang, Y. Zhou, Y. Ma, W. Zuo. Am J Respir Crit Care Med, 202 (2020), pp. 756-759, 10.1164/rccm.202001-0179LE.

23. Pathological findings in the testes of COVID-19 patients: clinical implications. M. Yang, S. Chen, B. Huang, J.M. Zhong, H. Su, Y.J. Chen, et al. Eur Urol Focus, 6 (2020), pp. 1124-1129, 10.1016/j.euf.2020.05.009.

24. COVID-19, oxidative stress and male reproduction: possible role of antioxidants. P. SenGupta, S. Dutta, S. Roychoudhury, U.J.A. D'Souza, K. Govindasamy, A. Kolesarova. Antioxidants, 11 (2022), p. 548, 10.3390/antiox11030548.

25. The role of antioxidant therapy in the treatment of male infertility: an overview. Lombardo F, Sansone A, Romanelli F, Paoli D, Gandini L, Lenzi A. Asian J Androl. 2011 Sep;13(5):690-7. doi: 10.1038/aja.2010.183. Epub 2011 Jun 20. PMID: 21685925; PMCID: PMC3739574.

26. Comparison of individual antioxidants of sperm and seminal plasma in fertile and infertile men. Lewis SE, Sterling ES, Young IS, ThompsonW. Fertil Steril 1997; 67: 142–7.

27. Oxidative stress and male infertility—a clinical prospective. Tremellen K. Hum Reprod Update 2008; 14: 243–58.