

Еще раз о COVID-19 (клиническая лекция)

В.В. Борисов

Российское общество урологов, Москва, Россия
vvb56@yandex.ru

Аннотация

В статье обобщены современные научные данные о сущности, распространении, клиническом течении и патогенезе осложнений и последствий инфекции COVID-19. Рассмотрены возникающие когнитивные расстройства, эректильная и эндотелиальная дисфункции, окислительный стресс, гормональные нарушения. Уточнено место использования антиоксидантов, витаминов и микроэлементов у больных COVID-19 и постковидным синдромом в терапии и профилактике осложнений на примере комплекса Селцинк Плюс.

Ключевые слова: пандемия, коронавирус, патогенность, вирулентность, окислительный стресс, когнитивные расстройства, микроэлементы, витамины, антиоксиданты, постковидный синдром.

Для цитирования: Борисов В.В. Еще раз о COVID-19 (клиническая лекция). Клинический разбор в общей медицине. 2022; 2: 13–21. DOI: 10.47407/kr2022.3.2.00121

Once again about COVID-19 (clinical lecture)

Vladimir V. Borisov

Russian of Society Urology, Moscow, Russia
vvb56@yandex.ru

Abstract

The paper summarizes current research data on the nature, spread, clinical course, pathogenesis of complications and sequelae of COVID-19. The developing cognitive disorders, erectile and endothelial dysfunctions, oxidative stress, and hormone imbalances are discussed. The role of using antioxidants, vitamins, and micronutrients for treatment and prevention of complications in patients with COVID-19 and post-COVID syndrome is clarified by the example of the Selzinc Plus premix.

Key words: pandemic, coronavirus, pathogenicity, virulence, oxidative stress, cognitive disorders, micronutrients, vitamins, antioxidants, post-COVID syndrome.

For citation: Borisov V.V. Once again about COVID-19 (clinical lecture). Clinical review for general practice. 2022; 2: 13–21.

DOI: 10.47407/kr2022.3.2.00121

Всемирная организация здравоохранения 11 марта 2020 г. объявила вспышку COVID-19 пандемией, которая стала серьезным испытанием для здравоохранения, повлекла за собой беспрецедентные меры по переориентации многопрофильных и специализированных клиник для увеличения возможностей оказания медицинской помощи пациентам с коронавирусной инфекцией, приостановке выполнения плановых операций, ограничению стационарного и амбулаторного обслуживания тяжелобольных пациентов [1–3]. Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19, распространяемая вирусом SARS-CoV-2, стала вызовом здравоохранению всех стран. В настоящее время актуальность приобретают ближайшие и отдаленные последствия COVID-19 для здоровья населения. В глобальном масштабе исходы и осложнения, вызванные вирусом SARS-CoV-2, еще только предстоит определить и осознать в полной мере. Однако уже сегодня врачи разных специальностей сталкиваются с пациентами, предъявляющими жалобы, которые возможно связаны с перенесенной инфекцией [4].

В наше время общедоступности информации можно четко проследить трансформацию общественного мнения по множеству проблем, и в частности пандемии COVID-19. Возможности ознакомления со специальными сведениями, которые ранее были доступны исключительно врачам-эпидемиологам, инфекционис-

там, специалистам лучевой диагностики, лечебного звена, медицинской статистики и пр., создали иллюзию упрощенного познания и возможностей влияния по своему разумению на эпидемический процесс. Свою роль в этом сыграли особенности советской медицины. Каждый советский врач был обязан заниматься санитарным просвещением (от лат. *sanus* – здоровый) пациентов. Для этого отводили специальное время в рамках ежемесячной часовой нагрузки. Однако многие сведения о здоровом образе жизни и профилактике различных заболеваний, «идеологию» которых требовалось постоянно грамотно и доступно совершенствовать в соответствии с жизненными условиями, стали подменять более легким и выгодным процессом пропаганды медицинских знаний. Широкому кругу людей стали порой излишне подробно и пафосно рассказывать об успехах современной медицины, новых методах диагностики и лечения заболеваний. Это, в свою очередь, послужило благоприятной почвой для иллюзии возможности всестороннего «познания» современной медицины широким кругом населения с помощью Интернета. В результате возникли ряды скороспелых поверхностно образованных доморощенных «специалистов» эпидемиологов, инфекционистов, организаторов здравоохранения, особенно в среде чиновников, журналистов и политологов. Именно они своими порой разноречивыми волонтеристскими оценками создавали некавалифицирован-

ную путаницу организационных, диагностических и лечебных мероприятий, особенно на начальных этапах развития пандемии. В данной ситуации, к сожалению, стали забывать, что вопросы эпидемиологии и инфекционных болезней всегда были и будут «доктриной» со своими строгими закономерностями, попытки нарушения которых к добру не приводят. Этим и отличаются грамотные врачи, получившие полноценное высшее образование, постоянно совершенствующие свой врачебный опыт, от скороспелых интернет-образованных дилетантов.

Возвращаясь к полноценному медицинскому образованию, прежде всего следует вспомнить главные понятия этого раздела медицины. Инфекционность – свойство паразитического микроорганизма (возбудителя) выживать в организме хозяина, преодолевая неспецифические защитные механизмы. В сочетании с другими свойствами возбудитель может определять развитие инфекционного заболевания, однако и способствует возникновению в организме хозяина иммунитета (невосприимчивость) к данному возбудителю [5]. К этому понятию близки контагиозность (лат. *contagiosus* – заразительный, заразный; син. заразительность) – свойство инфекционной болезни передаваться от больных людей и животных здоровым. Заразительность – легкость, с которой возбудитель болезни передается от зараженного организма незараженному, определяет быстроту распространения инфекционного заболевания. Патогенность (от греч. *pathos* – страдание – болезнь и ...ген) – болезнетворность, способность микроорганизмов вызывать инфекционное заболевание, зависит от вирулентности микроба и восприимчивости заражаемого организма. Вирулентность (от лат. *virulentus* – ядовитый) – степень болезнетворности (патогенности) данного микроорганизма, зависит от инфекционных свойств агента и от восприимчивости заражаемого организма. Искусственное изменение вирулентности микробов применяется при получении вакцин и «разработке» новых возбудителей. Распространенность – общее число случаев болезни или расстройства в определенной популяции в определенный момент времени.

Известно около 300 возбудителей респираторных инфекций, более 200 из них – вирусы – представители 4 семейств РНК-содержащих вирусов (ортомиксовирусы, парамиксовирусы, пикорнавирусы и коронавирусы) и 2 семейств ДНК-содержащих вирусов (аденовирусы и герпесвирусы). Наиболее частым проявлением COVID-19 является поражение дыхательной системы – интерстициальная вирусная пневмония, нередко приводящая к тяжелому респираторному дистресс-синдрому и бурно прогрессирующей дыхательной недостаточности. Однако для этого заболевания характерны высокая активность воспаления и тромботические осложнения, приводящие к полиорганному поражению.

Группа ученых из Имперского колледжа Лондона, Кембриджского университета и Чикагского университета пришла к выводу, что коронавирус – возбудитель COVID-19 негативно влияет на умственные способности

человека. Их исследование было опубликовано в журнале *The Lancet*. В эксперименте участвовали 81 337 человек, из них 12 689 перенесли COVID-19 разной степени тяжести. Тест включал набор задач, цель которых – измерить аспекты когнитивных возможностей. В результате у большинства переболевших, в том числе в легкой форме, проблемы с выполнением заданий возникали гораздо чаще, чем у тех, кто с вирусом не сталкивался. Наибольшую сложность выявили при решении задач, требующих навыков аргументации и планирования. Кроме того, результаты подтвердили более ранние данные о симптомах продолжительного COVID-19, в частности о «мозговом тумане», проблемах с концентрацией внимания и подбором слов.

Серьезность когнитивных нарушений отчасти была связана с тяжестью заболевания. Так, у пациентов, которым требовалось подключение искусственной вентиляции легких (ИВЛ), выявили наибольшие затруднения: их коэффициент интеллекта упал на 7 пунктов. Такого не наблюдали даже у тех, кто перенес инсульт и оказался не в состоянии обучаться чему-либо в дальнейшем. Изучая корреляцию между снижением когнитивных способностей и временем от начала заражения, никакой связи не увидели: следовательно, COVID-19 вызвал необратимые последствия. Ранее биологи из университетской клиники *Charite* в Берлине установили, что SARS-CoV-2 проникает в мозг человека через нервные клетки в обонятельной слизи. Это приводит к головной боли, усталости и ощущению «тумана» в голове.

Специалисты Оксфордского университета сообщили о возможном риске развития ментальных расстройств у пациентов, перенесших COVID-19. В США проанализированы более 70 млн электронных медицинских карт, где были данные о 62 тыс. переболевших. По оценкам медиков, психические расстройства встречались у 18,1% пациентов, причем у 5,8% участников исследования они были выявлены впервые. Чаще всего у таких пациентов наблюдали тревогу, посттравматическое стрессовое расстройство, депрессию, бессонницу и нарушения памяти.

С января по декабрь 2020 г. 81,3 тыс. жителей Великобритании провели когнитивные тесты в рамках программы *Great British Intelligence Test*, которые включали задачи на планирование, рассуждение, концентрацию внимания, тренировку памяти и эмоциональное восприятие. Вместе с тестами респондентам предлагали ответить на вопросы о перенесенном COVID-19 и сопровождавшихся симптомах. Более 12,6 тыс. участников сообщили, что перенесли COVID-19. Во время исследования учитывали пол, возраст, уровень дохода и образования. После анализа результатов эксперты пришли к выводу, что у тяжело перенесших болезнь и тех, кого подключали к ИВЛ, суммарный балл интеллекта снизился на уровень, соответствующий 7 баллам в IQ-тестах. Если человек перенес коронавирусную инфекцию в среднетяжелой форме, то последствия были сравнимы с инсультом. Когнитивные спо-

способности могут ухудшиться даже после легкой формы болезни. Так, респонденты, которым не требовалась госпитализация, все равно хуже справлялись с тестированием, чем контрольная группа. Больше всего страдала способность к логическим рассуждениям, планированию и концентрации внимания. Самое неприятное было в невозможности восстановления интеллекта после выздоровления. Это утверждение основано на анализе подгруппы людей, которые проходили тестирование в разное время после выявления первых признаков заболевания.

В ноябре прошлого года российские неврологи сообщили о возросшей частоте жалоб пациентов на проблемы с памятью, концентрацией внимания и ориентированием во времени и пространстве после перенесенного COVID-19. Подобные результаты не единственные в мире. Так, эпизоды неврологических осложнений у перенесших COVID-19 стали поводом для исследования бразильских и американских ученых. Специалисты предположили, что в отдельных случаях инфекция может приводить к неврологическим признакам, характерным для болезни Альцгеймера и Паркинсона, и даже шизофрении [6].

На амбулаторном урологическом приеме стали обращать внимание на увеличение числа пациентов с сексуальными расстройствами, которые они хронологически четко связывают с перенесенной инфекцией COVID-19 [6]. В настоящее время только намечаются возможные представления о влиянии перенесенного COVID-19 на мужское здоровье в целом и эректильную функцию в частности, проблема сегодня представляет значительный научно-практический интерес [7].

Нарушения газообмена, вызванные сложностями с дыханием в острой стадии COVID-19, в ряде случаев могут приводить к последующим проблемам с эрекцией. Помимо этого, на возникновение сексуальных дисфункций могут влиять нарушение работы сосудов и сердца, а также психологические факторы: страх перед инфекцией, депрессия от самоизоляции. Российские специалисты говорят, что подобные проблемы обратимы, однако их необходимо учитывать вовремя и в комплексе – совместно с урологом, эндокринологом и психотерапевтом. У переболевших коронавирусной инфекцией мужчин возможные проблемы с эрекцией могут быть связаны с нарушениями работы сердца, приводящими к снижению кровоснабжения репродуктивных органов. Второй причиной может быть коронавирусное повреждение сосудов. Ученые США предположили, что инфекция может приводить к фиброзу легких, связанному с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), что негативно сказывается на газообмене в организме в целом и может приводить к изменениям гладкой мускулатуры сосудов полового члена. ОРДС, приводящий к легочному фиброзу, снижает легочный газообмен, ухудшает насыщение крови кислородом, что приводит к невозможности достижения величины внутрикавернозного давления, необходимого для адекватной эрекции.

Состояние легких может непосредственно влиять на мужскую сексуальность только в острую фазу COVID-19 – при общей интоксикации и ослаблении всех функций организма. При развитии сексуальных нарушений гораздо важнее фактор непосредственного воздействия вируса на рецепторы ангиотензинпревращающего фермента (АСЕ2) при эндотелиальной дисфункции. Для коронавируса мишенями являются эндотелиальные клетки сосудов. Эрекция – сосудистая реакция, поэтому при поражении мелких сосудов полового члена она может быть нарушена. Что касается поражения легких, то для клинической картины эректильной дисфункции снижение концентрации кислорода в крови должно быть значительным. Это, как правило, характерно для острого периода заболевания COVID-19 либо для пациентов, у которых еще до заражения были исходные проблемы с дыхательной системой, например хроническая обструктивная болезнь легких, ранее перенесенные пневмонии.

За последние годы проведено немало исследований, касающихся особенностей функционирования различных генов и содержания определенных белков в зависимости от тканей. Так, при сравнении уровня белка АСЕ2 было выявлено, что, кроме легких и почек, его много в яичках, а в яичниках его почти нет. Это дает основание полагать, что именно яички – один из резервуаров, который удерживает вирус в мужском организме. Чтобы утверждать это с полной уверенностью, следует убедиться, что SARS-CoV-2 действительно проникает в ткани яичек и размножается там. Поскольку у некоторых мужчин с COVID-19 было отмечено снижение уровня половых гормонов по сравнению со здоровыми, можно говорить о косвенном действии вируса на яички. Далее остается понять, как удалить оттуда вирус – разумеется, с наименьшими потерями для мужского организма.

Подобные исследования подтвердили, что COVID-19 является гендерно зависимым заболеванием, и большая часть пациентов с тяжелым течением инфекции – мужчины. Изучение механизма проникновения вируса в клетку показало, что он может оказывать глубокое повреждающее действие на клетки репродуктивной системы и отсроченно приводить к нарушениям репродуктивной функции у молодых мужчин и подростков. Вирус негативно воздействует на АСЕ2, который высоко экспрессируется в ткани яичек и обеспечивает формирование плотных контактов между клетками сперматогенного эпителия (гематотестикулярный барьер), что зависит от возраста и с возрастом снижается.

Поскольку данный активный фермент встречается, прежде всего, в клетках молодой репродуктивной системы, одной из главных мишеней SARS-CoV-2 в части отсроченных последствий в виде нарушения репродуктивной функции могут являться молодые мужчины и подростки. Сейчас большинство из них могут переносить заболевание в бессимптомной или легкой форме. Но повреждающее воздействие вируса у бессимптомных носителей может быть не менее существенным,

чем у перенесших заболевание. Опасность в том, что нарушение гематотестикулярного барьера может вызывать аутоиммунные поражения яичек и без выраженной симптоматики орхита. Не имея видимых признаков заболевания, жалоб, боли, став взрослым и решив создать семью, пациент может не понять причину своего бесплодия [7].

Специалисты Института клинической морфологии и цифровой патологии подвергли аутопсии 15 тел мужчин, умерших от коронавирусной инфекции. Во всех случаях врачи обнаружили отчетливые изменения в яичках, и все они соответствовали общим посмертным изменениям в тканях погибших. Это позволяет считать, что основной удар по гормональной системе происходит на пике заболевания. Исследования, проведенные в Сеченовском Университете, подтвердили выраженное снижение мужских гормонов у 1/4 всех больных. Наиболее вероятно, что эти нарушения были связаны с тяжелым воспалительным процессом при COVID-19. Как-либо воспалений или нарушения кровотока у переболевших не обнаружили, а уровень тестостерона значительно снижался. Но, как оказалось, временно. Уровень гормонов пришел к норме через 3 мес после выздоровления. То же касается спермы: если на фоне заболевания отмечается выраженное снижение ее качества, то через 3 мес все изменения исчезают. Однако при тяжелом течении осложнением COVID-19 возможен и геморрагический инфаркт яичка.

Оценка жалоб пациента должна быть комплексной: на либидо могут влиять биохимические, анатомические и психосоциальные причины. Некоторые факторы стресса, характеризующие жизнь в мире во время пандемии, такие как домашняя изоляция, отсутствие или недостаток движений, социальных контактов, потеря работы и экономические проблемы, страх перед инфекцией и смертью, также, безусловно, влияют на либидо и сексуальность.

Во время выздоровления после легкой формы коронавируса маловероятно поражение легких, влекущее за собой развитие эректильной дисфункции. Дефицит кислорода в крови приведет скорее к симптомам, указывающим на нарушение работы сердечно-сосудистой системы: сильной одышке, удушью, сердцебиению и т.д. В этом состоянии обычно сексуальные вопросы уходят на второй план. Однако связь между дыханием и репродуктивными расстройствами дает возможность проследить и обратную связь: проблемы с эрекцией могут сигнализировать не только о повреждении сосудов, но и о том, что в легких прогрессирует фиброз.

У мужчин, перенесших пневмонию COVID-19 и обратившихся с жалобами на выраженное снижение либидо, ухудшение эректильной функции и качества половых актов после перенесенного заболевания связано с дисфункцией эндотелия, длительной астенизацией и возможным снижением уровня тестостерона. Опосредованно на его снижение очевидно влияют депрессия и апатия. В последние годы и до пандемии у мужчин отмечено резкое падение уровня тестостерона. Если брать

за основу нормальный уровень тестостерона от 13 до 33 нмоль/л, у мужчин с сильной половой конституцией он будет оставаться в этих пределах и в возрасте старше 80 лет. У мужчин со средней половой конституцией нижний порог будет пройден уже к 65 годам, при изначально низкой половой конституции дефицит тестостерона может дать знать о себе уже к 45 годам.

Мужчина не всегда может сразу понять, что коронавирус отрицательно повлиял на интимное здоровье. Ярких симптомов (боль, выделения, повышение температуры тела и пр.) не возникает, так что к врачу пациент может обратиться, когда процесс уже зашел далеко и требуется серьезное лечение. Пациенты с низким уровнем тестостерона подвержены более тяжелому течению болезни. Получается своеобразный замкнутый круг проблем. Однако снижение уровня тестостерона, равно как и поражение сосудистого эндотелия, может носить обратимый, транзитный характер, о чем свидетельствует возможность реабилитации на фоне приема тонизирующих средств и ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа. Именно с них следует начинать терапию и лишь при отсутствии эффекта добавлять препараты тестостерона. Эффекта терапии в течение 3 мес можно добиться взаимодействием уролога, эндокринолога и психотерапевта.

В популяции оксидативный стресс имеет место у 38–50% мужчин с нарушениями качества спермы. Окислительный стресс активирует окисление жиров с образованием соединений, нарушающих функции сперматозоидов и активирующих внутренний каскад механизмов их гибели. Поскольку оксидативный стресс является ведущим механизмом снижения фертильности и у мужчин, перенесших COVID-19, необходимо применение антиоксидантной терапии. К ней относят витамины, минералы, аминокислоты и другие органические вещества, прием которых дает возможность усилить обменные процессы, снизить активность воспаления, а также ослабить аутоиммунные реакции окислительного стресса. Так, применение препаратов, содержащих L-карнитин, витамины E, C, B₉ (фолиевая кислота), цинк, селен, коэнзим Q₁₀, позволяет улучшать показатели эякулята. А так как цикл сперматогенеза длится 75 дней, курсовое лечение должно проводиться от трех до шести месяцев. В современных условиях пандемии COVID-19 стремление бороться за сохранение жизни и здоровья человека с применением всех санитарно-противоэпидемических мер, совершенных диагностических и лечебных средств в отдаленной перспективе предполагает и сохранение фертильности населения, и позитивные решения демографических проблем государства.

Ведение пациента с COVID-19 подразумевает не только лечение пневмонии и дыхательной недостаточности, но и своевременное распознавание и лечение поражения других органов-мишеней. Современный подход к неспецифической профилактике и лечению острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) заключается в применении препаратов, повышающих защит-

ные силы организма, способствующих созданию барьера на пути проникновения вируса.

Традиционно с этой целью используются витаминно-минеральные комплексы, а также ряд других препаратов различных групп, обладающих иммуномодулирующими эффектами. Они проявляют неспецифическое действие при ОРВИ, что позволяет применять их против различных типов респираторных вирусов без точной лабораторной диагностики и расширяет клинические возможности. Европейское управление по безопасности пищевых продуктов (EFSA) оценило и считает 6 витаминов (А, С, D, В₆, В₉, В₁₂) и 4 минерала (цинк, селен, железо и медь) необходимыми для нормального функционирования иммунной системы и роли этих питательных веществ в контексте пандемии COVID-19.

Дефицит питательных микроэлементов, особенно витаминов А, В, С и D, селена, цинка и железа, широко распространен среди уязвимых групп населения в целом и среди пациентов с COVID-19 в частности и может значительно повысить риск смерти [8]. Цинк, селен и другие микроэлементы жизненно важны для запуска Th1-клеток и цитокин-опосредованного иммунного ответа для существенного производства провоспалительных цитокинов. Противовирусная активность некоторых микроэлементов объясняется их ингибирующим действием на проникновение вирусов, репликацию и другие последующие процессы. Микроэлементы, обладающие антиоксидантной активностью, не только регулируют иммунные ответы хозяина, но также модифицируют вирусный геном [9].

В анализе диетических рекомендаций, представленными диетологами и специалистами в области здравоохранения в разных странах, отмечено, что добавление селена, цинка, витаминов С и D рассматривается как потенциально полезное для людей с респираторными вирусными инфекциями или находящихся в группе риска, или для тех, у кого обнаружен дефицит питательных веществ [10].

Организм в целом имеет эффективные средства борьбы с окислительным стрессом (ОС). Особо он защищает репродуктивную систему. Так, сперма взрослого здорового мужчины, кроме сперматозоидов, содержит более 80 компонентов, среди которых и естественные антиоксиданты, витамин С, натрий, кальций, цинк, лимонная кислота, фруктоза, белок. Их существенно дополняют употребляемые пищевые продукты. Известно, что фрукты и овощи желтого, оранжевого и красного цветов, особенно морковь и помидоры, повышают мужскую фертильность примерно на 10%. Они содержат антиоксиданты – бета-каротин (провитамин А) и ликопин. Антиоксиданты помогают организму нейтрализовать свободные радикалы, которые могут повредить клеточные мембраны и ДНК. Морковь способствует повышению количества и качества спермы лучше всего – на 6,5–8%. Потребление красных овощей и фруктов, особенно томатов, оказалось связано со снижением количества патологических форм сперматозоидов на 8–10%.

Контролируемая выработка активных форм кислорода (АФК) необходима для гиперактивации спермы, капацитации, акросомной реакции и естественного оплодотворения. Избыточная выработка АФК незрелыми зародышевыми клетками и лейкоцитами (ОС) усиливает перекисное окисление липидов, потерю подвижности сперматозоидов и их повреждение. ОС – результат дисбаланса между выработкой АФК и их захватом естественными антиоксидантами, несостоятельность антиоксидантной системы организма, при которой клетки подвергаются воздействию чрезмерных уровней или молекулярного кислорода, или его активных форм (свободных радикалов).

Как показали исследования последних лет, ОС, который нарушает функции сперматозоидов человека и активирует внутренний каскад механизмов гибели этих клеток (апоптоз), является одним из основных факторов, определяющих мужскую фертильность. Ключевой особенностью влияния ОС на сперматозоиды является активизация окисления жиров, что приводит к образованию соединений, способных нарушать структуру и функцию сперматозоидов.

Одним из главных факторов, который запускает механизм программированной клеточной гибели, считается ОС [11]. В любом живом организме постоянно происходит окисление, в результате которого поступившие в организм питательные вещества распадаются, а высвобождаемая при этом энергия аккумулируется в виде макроэргических соединений (в основном – аденозинтрифосфат). Данные соединения в дальнейшем используются организмом в качестве источника энергии для осуществления различных биологических процессов. Побочный эффект окисления – появление реактивных форм кислорода (свободных радикалов), что требует от живого организма реализации действия антиоксидантов. При целом ряде патологических состояний нарушается баланс между количеством образующихся свободных радикалов и возможностью организма по их утилизации. В результате свободные радикалы, которые антиоксидантная система не смогла нейтрализовать, повреждают клеточные структуры (мембраны, митохондрии, ДНК и др.).

Взаимодействие между окисью азота (NO) и АФК является одним из важных механизмов в патогенезе сексуальных расстройств, и в частности эректильной дисфункции:

- высокие уровни ОС ингибируют рост гладкомышечных клеток пещеристых тел [12];
- супероксид имеет прямой сосудосуживающий эффект за счет мобилизации ионов кальция [13]. Супероксид связывает образующийся NO с образованием пероксинитрита [14, 15];
- пероксинитрит и супероксид способны увеличивать частоту апоптоза эндотелия.

Это приводит к дальнейшему сокращению синтеза NO, а снижение концентрации NO усиливает адгезию тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию и способствует высвобождению веществ (тромбоксан А₂ и лейкотриены), которые обладают сосудосуживающим эффектом [16].

Снижение нагрузки АФК у мужчин может уменьшить секрецию ингибина В в клетках Сертоли, независимо от концентрации сперматозоидов в эякуляте, а чрезмерная продукция АФК, возможно, вызывает нарушение секреции ингибина В у субфертильных мужчин. Подтверждено, что эстрогены у мужчин усиливают секрецию ингибина В клетками Сертоли *in vitro*. Высокий уровень ингибина В может вызвать как прямое подавление сперматогенеза, так и косвенное влияние через сокращение обратной связи секреции фолликулостимулирующего гормона гипофизом. Поэтому клетки Сертоли в избытке эстрогенов и перегрузке АФК могут поддерживать нарушения сперматогенеза. Кроме того, АФК вызывают окислительное повреждение мембран сперматозоидов, ДНК и нарушают митохондриальную активность.

Хотя контролируемая выработка АФК необходима для гиперактивации спермы, капацитации, акросомной реакции и естественного оплодотворения [17], избыточная выработка АФК незрелыми зародышевыми клетками и лейкоцитами усиливает перекисное окисление липидов, потерю подвижности сперматозоидов и повреждение их ДНК [18].

ОС – результат дисбаланса между выработкой АФК и его захватом естественными антиоксидантами. ОС приводит к повреждению хромосом и последующим генетическим нарушениям. Это можно представить следующим образом. Воспалительные изменения половых органов мужчины, в том числе хронический простатит, инфекции, передаваемые половым путем, сахарный диабет, алиментарный дефицит антиоксидантов обуславливают гиперпродукцию АФК (ОС), что приводит к нарушениям акросомальной реакции, снижает подвижность сперматозоидов, за счет окисления повреждает их ДНК. Повреждение ДНК хромосом сперматозоида и инициирует апоптоз, что приводит к бесплодию, а применение вспомогательных акушерских технологий, в частности ИКСИ-метода, способно вследствие мутаций в половых клетках вызвать не только раннее прерывание беременности, но и доминантные генетические мутации плода вплоть до злокачественных новообразований [19, 20].

Сперматозоиды особенно чувствительны к окислительному повреждению из-за большого количества полиненасыщенных жирных кислот в клеточной мембране [21–23]. Именно они обеспечивают подвижность, которая необходима для соединения мембран (например, акросомная реакция и взаимодействие сперматозоид – яйцеклетка), а также для повышения подвижности сперматозоидов. Тем не менее ненасыщенный характер этих молекул делает их уязвимыми к воздействиям свободных радикалов и процессам перекисного окисления липидов в цитоплазматической оболочке сперматозоидов. С началом этого процесса на поверхности сперматозоида происходит накопление липидных пероксидов (это и приводит к потере подвижности сперматозоидов), как результат – окислительное повреждение ДНК [24, 25].

Жидкая часть спермы взрослого здорового мужчины содержит витамин С, натрий, кальций, цинк, лимонную кислоту, фруктозу, белки – всего более 80 компонентов. Изучению влияния микроэлементов на здоровье в последние годы уделяют большое внимание. Это связано со значительной (до 70%) распространенностью их недостатка среди всех групп населения, чувствительностью органов и систем человека к их недостатку, доступностью выявления дефицитных состояний и наличием эффективных методов и средств коррекции.

Примером являются такие элементы, как цинк и селен, не обладающие способностью накапливаться в организме.

Цинк:

- участвует в сперматогенезе;
- синтезе тестостерона;
- входит в состав алкогольдегидрогеназы, фермента, нейтрализующего избытки активных форм кислорода;
- отвечает за сохранность генов в сперматозоидах, их нормальное созревание и подвижность;
- обеспечивает нормальную консистенцию спермы.

Цинк обнаружен во всех клетках и органах, наиболее богаты цинком гипофиз, сетчатка глаза, предстательная железа (более 150 мг); печень, почки, мышцы, волосы, костная ткань – более 100 мг. Для взрослого мужчины потребность в цинке составляет 15 мг/сут.

Предстательная железа наиболее богата цинком и накапливает его. Количество цинка в ткани простаты в 10 раз больше, чем в ткани других органов. Ее антимикробная защита связана с наличием свободного цинка. При бактериальном простатите отмечается снижение уровня цинка, который мало изменяется на фоне потребления этого микроэлемента с пищей. При абактериальном простатите, напротив, наблюдается восстановление уровня цинка при его поступлении с пищей.

Цинк (Zn) обладает множеством прямых и косвенных противовирусных свойств, которые реализуются посредством различных механизмов. Введение добавки Zn может усилить противовирусный иммунитет, как врожденный, так и гуморальный, а также восстановить истощенную функцию иммунных клеток или улучшить нормальную функцию иммунных клеток, в частности у пациентов с ослабленным иммунитетом или пожилых пациентов.

Zn также может действовать синергически при совместном применении со стандартной противовирусной терапией, как было продемонстрировано на пациентах с гепатитом С, вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и SARS-CoV-1 [26].

Zn может защищать или стабилизировать клеточную мембрану, что может способствовать блокированию проникновения вируса в клетку [26].

Zn может ингибировать вирусную репликацию путем изменения протеолитического процессинга полипротеинов репликазы и РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp) в риновирусах, вирусах гепатита С и гриппа, а также снижать РНК-синтезирующую активность нидовирусов, к которому относится SARS-CoV-2 [26].

Статус цинка также тесно связан с факторами риска тяжелой формы COVID-19, включая старение, иммунную недостаточность, ожирение, диабет и атеросклероз, поскольку они являются известными группами риска дефицита цинка [27].

В индийском исследовании выявлены значительно более низкие уровни цинка по сравнению со здоровым контролем. У этих пациентов выше частота осложнений ($p=0,009$) ОРДС (18,5% против 0%, $p=0,06$), терапии кортикостероидами ($p=0,02$), длительного пребывания в больнице ($p=0,05$) и повышенная смертность (18,5% против 0%, $p=0,06$). Отношение шансов (ОШ) развития осложнений составляло 5,54 для пациентов с дефицитом цинка, перенесших COVID-19 [28].

В немецком исследовании также выявлены низкие уровни цинка по сравнению со здоровым контролем. Большинство образцов сыворотки, собранных в разные моменты времени у не выживших (73,5%), и почти 1/2 образцов, отобранных у выживших (40,9%), были ниже порогового значения для дефицита цинка [29].

Более ранние исследования документально подтвердили, что дефицит цинка предрасполагает пациентов к вирусной инфекции, такой как простой герпес, простуда, гепатит С, коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-1), ВИЧ, из-за снижения противовирусного иммунитета [30].

Селен (Se) является важным микроэлементом, имеющим большое значение для здоровья человека, особенно для сбалансированного иммунного ответа. Риск смерти от тяжелого заболевания, такого как сепсис или политравма, обратно пропорционален статусу Se [31]. Статус Se рассматривается как один из нескольких факторов риска, которые могут повлиять на исход инфекции, вызванной SARS-CoV-2, особенно в группах населения, где потребление селена неоптимально или низко [32].

Исследования показали наличие дефицита селена у почти 1/2 пациентов с COVID-19 [33–35].

Хотя повышенная концентрация Se в крови может быть достигнута с помощью различных фармакологических препаратов, только одна химическая форма (селенит натрия) может обеспечить истинную защиту. Селенит натрия, но не селенат, может окислять тиоловые группы в дисульфидизомеразе вирусного белка, делая его неспособным проникнуть через мембрану здоровой клетки. Таким образом, именно селенит препятствует проникновению вирусов в здоровые клетки и снижает их инфекционность [36].

Высокой активностью в нейтрализации токсичных недоокисленных продуктов обмена веществ обладают витамины E, C и A (содержится в моркови в виде предшественника – бета-каротина). Для успешного проявления антиоксидантных свойств организму необходимы дозы витаминов, значительно превышающие суточную потребность. В этом отношении ярким примером может служить антиоксидантный комплекс Селцинк Плюс, в 1 таблетке которого содержится 200 мг (333% суточной потребности) витамина C и 23,5 мг

(235% суточной потребности) витамина E. Таблетка Селцинк Плюс содержит 8,0 мг цинка, 0,05 мг селена и 4,8 мг бета-каротина (провитамина A). Он обладает высокой эффективностью при лечении мужского бесплодия и хронического простатита, что достоверно подтверждено данными клинических и инструментальных исследований.

Возможная активность витаминов A, D, E и C в восстановлении нормальной функции противовирусной иммунной системы предполагает их потенциальную терапевтическую роль в рамках терапевтической стратегии против инфекции SARS-CoV-2 [37]. Витамин A может играть аналогичную роль при COVID-19.

Во-первых, он важен для поддержания врожденного и адаптивного иммунитета, способствуя избавлению от первичной инфекции, а также минимизируя риски вторичных инфекций. Во-вторых, витамин A играет уникальную роль в дыхательных путях, сводя к минимуму повреждающее воспаление, поддерживая восстановление респираторного эпителия и предотвращая фиброз [38]. В-третьих, его дефицит может развиваться во время COVID-19 из-за специфического воздействия на запасы в легких и печени, вызванного воспалением и нарушением функции почек, что позволяет предположить, что для восстановления адекватного статуса могут потребоваться добавки. В-четвертых, добавка витамина A может противодействовать побочным эффектам SARS-CoV-2 на ангиотензиновую систему, а также сводить к минимуму побочные эффекты некоторых методов лечения COVID-19 [38].

В немецком исследовании уровни витамина A у госпитализированных пациентов были значительно ниже, чем у выздоравливающих ($p<0,01$). Среди госпитализированных пациентов у тех, кто был в критическом состоянии, уровень витамина A был значительно ниже, чем у больных средней тяжести ($p<0,05$). Уровни витамина A в плазме ниже 0,2 мг/л были достоверно связаны с развитием ОРДС (относительный риск – ОР 5,54; 95% доверительный интервал – ДИ 1,01–30,26; $p=0,048$) и смертностью (ОР 5,21; 95% ДИ 1,06–25,5; $p=0,042$) [39].

В метаанализе показано, что добавки витамина C снижали риск ОРВИ (ОР 0,96; 95% ДИ 0,93–0,99; $p=0,01$) и сокращали продолжительность симптомов (разница в процентах: -9%; 95% ДИ от -16% до -2%; $p=0,014$) [40]. Витамин C считается противовирусным средством, поскольку повышает иммунитет. Введение витамина C увеличивало выживаемость пациентов с COVID-19 за счет ослабления чрезмерной активации иммунного ответа. Витамин C увеличивает противовирусные цитокины и образование свободных радикалов, снижая выход вирусов. Он также ослабляет чрезмерные воспалительные реакции и гиперактивацию иммунных клеток [41]. Прием витамина C помогает нормализовать уровень витамина C как в сыворотке крови, так и в лейкоцитах.

Витамин C обладает множеством фармакологических характеристик, противовирусным, антиоксидантным, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием, что делает его потенциальным терапевтиче-

ским вариантом при лечении COVID-19. Целесообразно добавить его в протокол управления COVID-19 [42].

Витамин Е оказывает антиоксидантное действие, участвует в биосинтезе гема и белков, пролиферации клеток, тканевом дыхании, других важнейших процессах тканевого метаболизма, предупреждает гемолиз эритроцитов, препятствует повышенной проницаемости и ломкости капилляров; стимулирует синтез белков и коллагена.

У большинства пациентов, выздоровевших после COVID-пневмонии, наиболее часто наблюдается синдром хронической усталости. Для синдрома хронической усталости характерна крайняя степень усталости, при этом состояние ухудшается при физической или умственной активности, но не отмечается улучшения после отдыха. Микроэлементы, прежде всего цинк, позитивно влияют на баланс между продолжающимся плохим здоровьем («недомогание») или восстановлением оптимального физического и психического благополучия.

Исследовалась возможность применения витамина С при поствирусной, особенно при длительной COVID-усталости. В систематическом обзоре было выявлено 9 клинических исследований с 720 участниками. В трех из четырех контролируемых испытаний наблюдалось значительное снижение показателей утомляемости в

группе витамина С по сравнению с контрольной группой. В четырех из пяти наблюдательных исследований или исследований «до и после» наблюдалось значительное снижение уровня утомляемости до и после операции. Также часто уменьшались сопутствующие симптомы усталости, такие как нарушение сна, отсутствие концентрации, депрессия и боль [43].

Дополнительный прием Селцинк Плюс в период реабилитации после перенесенной коронавирусной инфекции позволяет уменьшить явления синдрома хронической усталости, постковидной астении и повысить уровень естественной иммунной защиты организма.

Проблема терапии коморбидных пациентов в условиях пандемии требует комплексного подхода, направленного как на специфическую и неспецифическую профилактику, оптимальное ведение состояний пациентов в условиях самоизоляции, вынужденных ограничений посещения медицинских учреждений, так и на ведение коморбидных состояний у пациентов, заболевших COVID-19, и в реабилитационном периоде, в частности при развитии постковидного синдрома.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Сивков А.В., Корякин А.В., Синягин А.А. и др. Мочеполовая система и COVID-19: некоторые аспекты. Экспериментальная и клиническая урология. 2020; 2: 18–23. [Sivkov A.V., Koryakin A.V., Sinyagin A.A. et al. The genitourinary system and COVID-19: some aspects. *Experimental and clinical urology*. 2020; 2: 18–23 (in Russian).]
2. Кармазановский Г.Г., Замятина К.А., Сташкив В.И. и др. 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. Медицинская визуализация. 2020; 24 (2): 11–36. [Karmazanovskiy G.G., Zamyatina K.A., Stashkiv V.I. et al. Kompyuternotomograficheskaya diagnostika i monitoring techeniya virusnoy pnevmonii, obuslovennoy virusom SARS-CoV-2, pri rabote «Gospitalya COVID-19» na baze Federalnogo spetsializirovannogo meditsinskogo nauchnogo tsentra. *Medical Visualization*. 2020; 24 (2): 11–36 (in Russian).]
3. Sansone A, Mollaioli D, Ciocca G et al. Addressing male sexual and reproductive health in the wake of COVID-19 outbreak. *J Endocrinol Invest* 2021; 44 (2): 223–31. DOI: 10.1007/s40618-020-01350-1
4. Selvaraj K, Ravichandran S, Krishnan S et al. Testicular Atrophy and Hypothalamic Pathology in COVID-19: possibility of the incidence of male infertility and HPG axis abnormalities. *Reprod Sci* 2021; 1: 1–8. DOI: 10.1007/s43032-020-00441-x
5. Фирсов Н.Н. Микробиология: словарь терминов. М.: Дрофа, 2006. [Firsov N.N. *Mikrobiologiya: slovar' terminov*. Moscow: Drofa, 2006 (in Russian).]
6. Асфандияров Ф.Р., Круглов В.А., Выборнов С.В. и др. Постковидный транзиторный гипогонадизм и эректильная дисфункция. Экспериментальная и клиническая урология. 2021; 14 (3): 112–8. DOI: 10.29188/2222-8543-2021-14-3-112-118 [Asfandiayrov F.R., Kruglov V.A., Vyborno S.V. et al. Postkovidnyi tranzitornyi gipogonadizm i erektil'naya disfunktsiya. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya*. 2021; 14 (3): 112–8. DOI: 10.29188/2222-8543-2021-14-3-112-118 (in Russian).]
7. Рекомендации Американского общества андрологии, 2016. [Guidelines. *American Society of Andrology*, 2016 (in Russian).]
8. Akhtar S, Das JK, Ismail T et al. Nutritional perspectives for the prevention and mitigation of COVID-19. *Nutr Rev* 2021; 79 (3): 289–300. DOI: 10.1093/nutrit/nuaa063
9. Dharmalingam K, Birdi A, Tomo S et al. Trace Elements as Immunoregulators in SARS-CoV-2 and Other Viral Infections. *Indian J Clin Biochem* 2021: 1–11. DOI: 10.1007/s12291-021-00961-6
10. de Faria Coelho-Ravagnani C, Corgosinho FC, Sanches FFZ et al. Dietary recommendations during the COVID-19 pandemic. *Nutr Rev* 2021; 79 (4): 382–93. DOI: 10.1093/nutrit/nuaa067
11. Barosso G, Morshadi M, Oehinger S. Analysis of DNA fragmentation, plasma membrane translocation of phosphatidyl-serin and oxidative stress in human spermatozoa. *Hum Reprod* 2000; 15 (6): 1338–44. DOI: 10.1093/humrep/15.6.1338
12. Sikka S et al. Redox signaling mechanisms and apoptotic response in human cavernosa under oxidative stress. In: 30th Annual Meeting of American Society of Andrology, March 30-April 5, 2005.
13. Katusic ZS et al. Superoxide anion is an endothelium-derived contracting factor. *Am J Physiol* 1989.
14. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *Am J Physiol* 1996; 271: 1424–37.
15. Khan MA et al. The effect of nitric oxide and peroxynitrite on rabbit cavernosal smooth muscle relaxation. *World J Urol* 2001; 19: 220–224. DOI: 10.1007/s003450000162
16. Jeremy JY et al. Platelets, oxidant stress and erectile dysfunction: an hypothesis. *Cardiovasc Res* 2000; 46: 50–4. DOI: 10.1016/s0008-6363(00)00009-2
17. Aitken RJ, Paterson M, Fisher H et al. Redox regulation of tyrosine phosphorylation in human spermatozoa and its role in the control of human sperm function. *J Cell Sci* 1995; 108 (Pt 5): 2017–25.
18. Agarwal A, Nallella KP, Allamaneni SS, Said TM. Role of antioxidants in treatment of male infertility: an overview of the literature. *Reprod Biomed Online* 2004; 8: 616–27. 19.
19. Божедомов В.А. Мужское бесплодие. М., 2009. [Bozhedomov V.A. *Muzhskoe besplodie*. Moscow, 2009 (in Russian).]
20. Armand Zini, Naif Al-Hathal. Antioxidant therapy in male infertility: fact or fiction? *Asian J Androl* 2011; 13: 374.
21. Aitken RJ, Clarkson JS. Cellular basis of defective sperm function and its association with the genesis of reactive oxygen species by human spermatozoa. *J Reprod Fertil* 1987; 81: 459–69.
22. De Lamirande E, Gagnon C. Reactive oxygen species and human spermatozoa. I. Effects on the motility of intact spermatozoa and on sperm axonemes. *J Androl* 1992; 13: 368–78.

-
23. Zini A, Garrels K, Phang D. Antioxidant activity in the semen of fertile and infertile men. *Urology* 2000; 55: 922–6.
 24. Alvarez JG, Touchstone JC, Blasco L, Storey BT. Spontaneous lipid peroxidation and production of hydrogen peroxide and superoxide in human spermatozoa. Superoxide dismutase as major enzyme protectant against oxygen toxicity. *J Androl* 1987; 8: 338–48.
 25. Twigg J, Fulton N, Gomez E et al. Analysis of the impact of intracellular reactive oxygen species generation on the structural and functional integrity of human spermatozoa: lipid peroxidation, DNA fragmentation and effectiveness of antioxidants. *Hum Reprod* 1998; 13: 1429–36.
 26. El-Khoury J, Perera M, Neto AS et al. A pilot double-blind safety and feasibility randomized controlled trial of high-dose intravenous zinc in hospitalized COVID-19 patients. *J Med Virol* 2021; 93 (5): 3261–7.
 27. Skalny AV, Rink L, Ajsuvakova OP et al. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19 (Review). *Int J Mol Med* 2020; 46 (1): 17–26. DOI: 10.3892/ijmm.2020.4575
 28. Jothimani D, Kailasam E, Danielraj S et al. COVID-19: Poor outcomes in patients with zinc deficiency. *Int J Infect Dis* 2020; 100: 343–9. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.09.014
 29. Heller RA, Sun Q, Hackler J et al. Prediction of survival odds in COVID-19 by zinc, age and selenoprotein P as composite biomarker. *Redox Biol* 2021; 38: 101764. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101764
 30. Samad N, Sodunke TE, Abubakar AR et al. The Implications of Zinc Therapy in Combating the COVID-19 Global Pandemic. *J Inflamm Res* 2021; 14: 527–50. DOI: 10.2147/JIR.S295377
 31. Moghaddam A, Heller RA, Sun Q et al. Selenium Deficiency Is Associated with Mortality Risk from COVID-19. *Nutrients* 2020; 12 (7): 2098. DOI: 10.3390/nu12072098
 32. Bermano G, Méplan C, Mercer DK, Hesketh JE. Selenium and viral infection: are there lessons for COVID-19? *Br J Nutr* 2021; 125 (6): 618–27. DOI: 10.1017/S0007114520003128
 33. Im JH, Je YS, Baek J et al. Nutritional status of patients with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020; 100: 390–3. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.08.018
 34. Bae M, Kim H. Mini-Review on the Roles of Vitamin C, Vitamin D, and Selenium in the Immune System against COVID-19. *Molecules* 2020; 25 (22): 5346. DOI: 10.3390/molecules25225346
 35. Younesian O, Khodabakhshi B, Abdolahi N et al. Decreased Serum Selenium Levels of COVID-19 Patients in Comparison with Healthy Individuals. *Biol Trace Elem Res* 2021; 1–6. DOI: 10.1007/s12011-021-02797-w
 36. Kieliszek M, Lipinski B. Selenium supplementation in the prevention of coronavirus infections (COVID-19). *Med Hypotheses* 2020; 143: 109878. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109878
 37. Fiorino S, Gallo C, Zippi M et al. Cytokine storm in aged people with CoV-2: possible role of vitamins as therapy or preventive strategy. *Aging Clin Exp Res* 2020; 32 (10): 2115–31. DOI: 10.1007/s40520-020-01669-y
 38. Stephensen CB, Lietz G. Vitamin A in resistance to and recovery from infection: relevance to SARS-CoV2. *Br J Nutr* 2021; 1–10. DOI: 10.1017/S0007114521000246
 39. Tepasse PR, Vollenberg R, Fobker M et al. Vitamin A Plasma Levels in COVID-19 Patients: A Prospective Multicenter Study and Hypothesis. *Nutrients* 2021; 13 (7): 2173. DOI: 10.3390/nu13072173
 40. Abioye AI, Bromage S, Fawzi W. Effect of micronutrient supplements on influenza and other respiratory tract infections among adults: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health* 2021; 6 (1): e003176. DOI: 10.1136/bmjgh-2020-003176
 41. Bae M, Kim H. Mini-Review on the Roles of Vitamin C, Vitamin D, and Selenium in the Immune System against COVID-19. *Molecules* 2020; 25 (22): 5346. DOI: 10.3390/molecules25225346
 42. Abobaker A, Alzwi A, Alraied AHA. Overview of the possible role of vitamin C in management of COVID-19. *Pharmacol Rep* 2020; 72 (6): 1517–28. DOI: 10.1007/s43440-020-00176-1
 43. Vollbracht C, Kraft K. Feasibility of Vitamin C in the Treatment of Post Viral Fatigue with Focus on Long COVID, Based on a Systematic Review of IV Vitamin C on Fatigue. *Nutrients* 2021; 13 (4): 1154. DOI: 10.3390/nu13041154

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Владимир Викторович Борисов – д-р мед. наук, проф., Российское общество урологов. E-mail: vvb56@yandex.ru
Vladimir V. Borisov – D. Sci. (Med.), Prof., Russian of Society Urology. E-mail: vvb56@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.06.2022
Статья принята к печати / The article approved for publication: 09.06.2022
