



Некоторые патофизиологические механизмы нарушения сперматогенеза у пациентов с варикоцеле. Часть 1

З.А. Кадыров¹, В.С. Степанов^{1,2}, М.В. Фаниев¹, В.А. Мирзонов³, Г.А. Варич³, А.А. Алексеев¹, В.В. Папсуев^{1,2}, В.И. Беспрозванный²

¹ Кафедра эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики ФНМО МИ, Российский университет дружбы народов (РУДН), Москва

² Медицинский центр «СМ-Клиника», Москва

³ ГБУЗ Московской области «Химкинская клиническая больница»

Контакты: Зиератшо Абдуллоевич Кадыров, zieratsho@yandex.ru

Несмотря на противоречивые взгляды о связи варикоцеле и патоспермии, многочисленные исследования доказали отрицательное воздействие варикоцеле на показатели сперматогенеза и ультраструктурные характеристики сперматозоидов. Исследования, проведенные последние десятилетия, несколько изменили общий взгляд на патофизиологию развития патоспермии при варикоцеле и раскрыли роль взаимосвязанных процессов: теплового стресса, оксидативного стресса (ОС), апоптоза, генетических, воспалительных и других факторов, которые способствуют индукции патофизиологических проявлений.

Ключевые слова: варикоцеле, тепловой стресс, оксидативный стресс, активные формы кислорода, гипоксия, кадмий, апоптоз.

Some pathophysiological mechanisms of spermatogenesis disorders in patients with varicocele. Part 1

Z.A. Kadyrov¹, V.S. Stepanov^{1,2}, M.V. Faniev¹, V.A. Mirzonov³, G.A. Varich³, A.A. Alekseev¹, V.V. Papsuev^{1,2}, V.I. Besprozvanni²

¹ Department of endoscopic urology and ultrasound diagnostic of faculty of continuous medical education of medical institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

² SM-Clinic medical holding, Moscow, Russia

³ Khimki Clinical Hospital of the Moscow Region

Contacts: Zieratsho Abdulloevich Kadyrov, zieratsho@yandex.ru

Despite conflicting views on the relationship between varicocele and patho-spermia, numerous studies have proven the negative impact of varicocele on spermatogenesis parameters and ultrastructural characteristics of spermatozoa. Studies conducted in the last decades have somewhat changed the general view on the pathophysiology of pathospermia development in varicocele and revealed the role of interrelated processes: heat stress, oxidative stress (OS), apoptosis, genetic, inflammatory and other factors that contribute to the induction of pathophysiological manifestations.

Keywords: varicocele, heat stress, oxidative stress, reactive oxygen species, hypoxia, cadmium, apoptosis.



Варикоцеле является наиболее распространенным заболеванием, выявляемым у мужчин с бесплодием. Несмотря на четкую связь между варикоцеле и субфертильностью, негативное влияние варикоцеле на фертильный потенциал и улучшение фертильности после устранения варикоцеле остаются спорными. С другой стороны, многочисленные исследования прояснили пагубное влияние варикоцеле на стандартные параметры спермы и ультраструктурные характеристики сперматозоидов [1, 2]. Кроме того, в ряде исследований было зафиксировано улучшение фертильности после коррекции варикоцеле [3–5].

Нарушения сперматогенеза при варикоцеле диагностируют не у всех больных, причем развиваются они на фоне многокомпонентного механизма, который образует порочный круг. Известно несколько теорий, объясняющих нарушения сперматогенеза [6, 7].

Исследования, проведенные в первые два десятилетия XXI века, несколько изменили общий взгляд на патофизиологию развития патоспермии при варикоцеле и в свете исследования последних лет смогли обеспечить лучшее понимание и помочь в разрешении противоречий, связанных с варикоцеле и его лечением [6, 7].

В этой связи для понимания механизма развития бесплодия у больных варикоцеле интересными и научно-обоснованными являются множественные публикации и метаанализы [6, 7], где обобщено множество фундаментальных работ по исследованию патофизиологии бесплодия у мужчин. В частности, подробно обосновано влияние транзиторной и постоянной гипертермии мошонки, роль воспаления и дифференциальной экспрессии белков и андрогенов в сперматозоидах, проведено обсуждение взаимосвязанных процессов: теплового стресса, оксидативного стресса (ОС), апоптоза, генетических, воспалительных и других факторов, которые способствуют индукции патофизиологических проявлений. Кроме того, проанализировано, как генетические вариации могут способствовать индукции теплового стресса, ОС и апоптозу.

Патофизиология мужского бесплодия, вызванного варикоцеле, сложна, однако важнейшую роль в ней играет ОС, который отражает дисбаланс между активными формами кислорода (АФК) и буферной способностью антиоксидантов. Многочисленные исследования показали, что ОС может вызывать перекисное повреждение мембран и ДНК сперматозоидов, нарушать выработку спермы и снижать ее подвижность [7–9]. Патофизиологические механизмы, способствующие развитию окислительного стресса, включают гипертермию мошонки, рефлюкс метаболитов, гипоксию яичек и накопление кадмия. В этом

процессе участвуют генетические факторы, и, кроме того, варикоцеле вызывает дисбаланс эндокринных репродуктивных гормонов, влияя на процесс выработки сперматозоидов и приводя к мужскому бесплодию [7].

Различные патофизиологические механизмы нарушения сперматогенеза у пациентов с варикоцеле на основании многочисленных научных исследований обобщены и приведены на рис. 1 [6, 7].

Тепловой стресс. Одним из механизмов пагубного влияния на сперматогенез при варикоцеле считается тепловой стресс (рис. 4). Сперматогенез — чувствительный к температуре процесс, который лучше всего протекает при 35–36 °С. У пациентов с варикоцеле регургитация теплой брюшной крови через несостоятельные клапаны повышает температуру мошонки на 2,6 °С [10]. Левостороннее варикоцеле оказывает двустороннее влияние на яички через мошоночные и забрюшинные коллатерали [6, 7]. У мужчин с варикоцеле ретроградный кровоток в гроздевидном сплетении может повышать температуру в мошонке и внутри яичка, стимулируя сперматозоиды и лейкоциты к выработке большего количества активных форм кислорода [8].

Тепловой стресс также может повышать АФК, снижать уровень антиоксидантов и уменьшать экспрессию антиоксидантных ферментов [10]. Аналогичное повышение уровня АФК наблюдается при крипторхизме, при котором хроническое повышение температуры яичек является основным фактором нарушения их функции [11]. Кроме того, на различных животных моделях было показано, что гипертермия мошонки может нарушать выработку андрогенов, увеличивать апоптоз половых клеток и снижать экспрессию белков теплового шока [12].

У пациентов с варикоцеле генетически обусловленное снижение экспрессии защитных белков теплового шока [13] может способствовать индукции теплового стресса. Было доказано, что тепловой стресс ассоциируется с увеличением маркеров ОС и апоптоза [14, 15]. Было зафиксировано, что динамическое изменение температуры мошонки может изменять функции яичек [16], поэтому в дополнение к УЗИ мошонки термография считается лучшим неинвазивным диагностическим инструментом для выявления варикоцеле [17].

Транзиторная гипертермия яичка оказывает негативное влияние на сперматогенез, и при стабилизации температуры мошонки может появиться возможность оплодотворения. Некоторые авторы считают, что с помощью охлаждения яичка можно улучшить сперматогенез. Воздействие транзиторного теплового стресса на мошонку вызывало через ОС



значительное уменьшение массы яичек, сопровождавшееся нарушением сперматогенеза [15, 18]. Напротив, в случаях варикозно-целевого ухудшения показателей спермы 12-недельная программа ночного охлаждения мошонки ассоциировалась с

улучшением сперматогенеза [19]. Эти исследования указывают на роль транзиторной гипертермии мошонки как возможного этиологического фактора субфертильности у мужчин [18].

Уменьшение размера яичек, связанное с

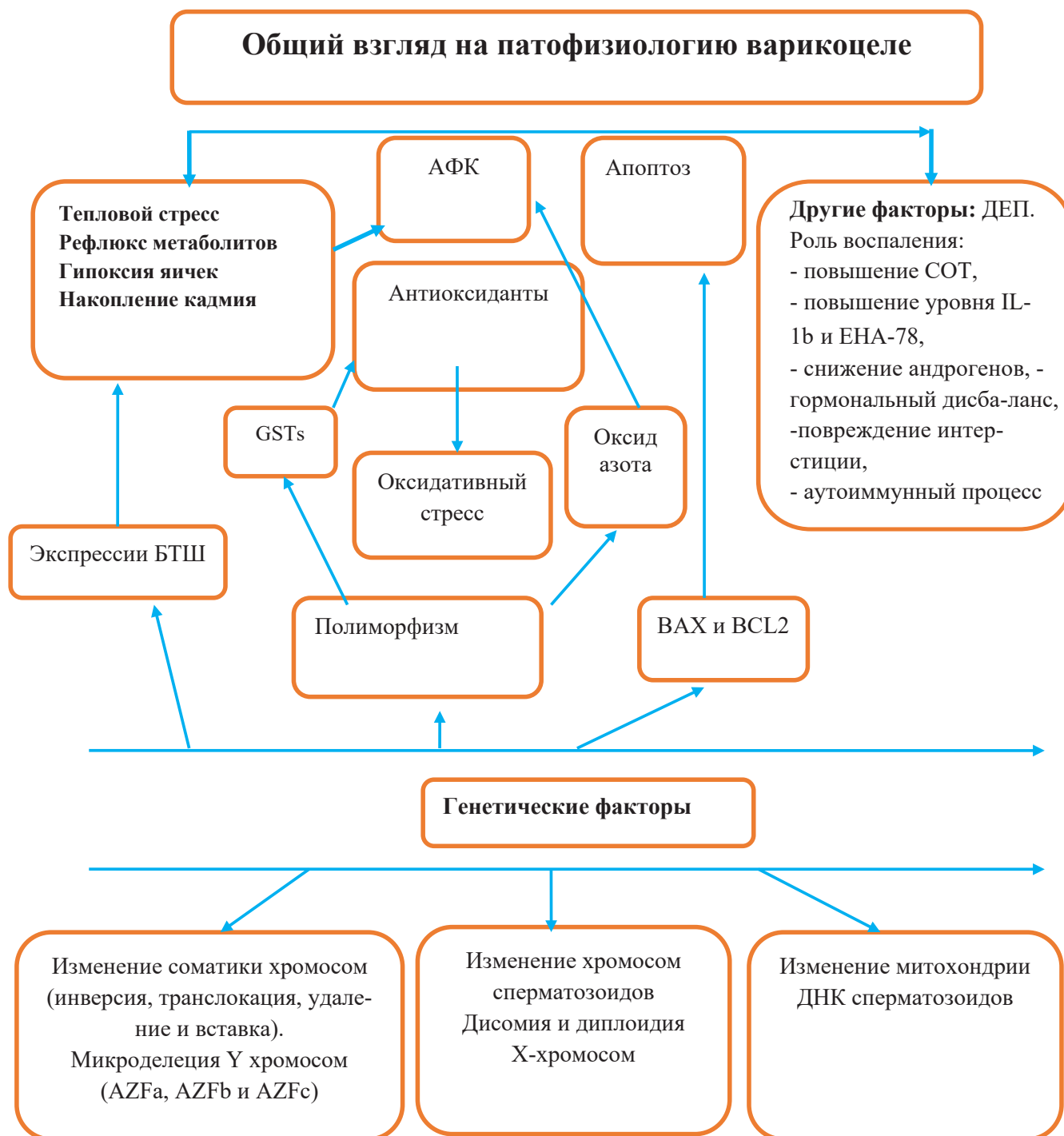


Рис. 1. Общий взгляд патофизиологии патоспермии при варикоцеле [6, 7]. Условные обозначения: БТШ – белок теплового шока; GSTs – полиморфизм генов глутатион S-трансфераз; BAX – BCL-2-ассоциированный X-белок; BCL2 – В-клеточная лимфома-2; ДЕП – дифференциально экспрессируемые протеины; СОТ – средний объем тромбоцитов



наличием субклинического варикоцеле [6, 20], может отражать предполагаемое воздействие транзиторной гипертермии яичек на сперматогенез у пациентов с субклиническим варикоцеле.

Тепловой и оксидативный стресс. В физиологических условиях АФК и тепловой стресс вызывают активацию БТШ, которые улучшают жизнеспособность клеток, уменьшая денатурацию, вызванную стрессом [21, 22]. Однако наблюдается снижение экспрессии защитного БТШ, члена семейства A2 (HSPA2), в семенной плазме бесплодных мужчин с варикоцеле или олигозооспермией [23–25].

Экспрессия антиоксидантных ферментов и уровни антиоксидантов могут снижаться из-за теплового стресса [26]. Аналогичное повышение АФК было отмечено при крипторхизме — состоянии, при котором нарушение функции яичек вызвано главным образом постоянным повышением температуры яичек [11]. Кроме того, гипертермия мошонки была продемонстрирована на нескольких моделях животных, чтобы снизить экспрессию БТШ, увеличить гибель половых клеток и препятствовать синтезу тестостерона [16].

Защитная роль антиоксидантов при тепловом стрессе (рис. 1). Половые клетки человека защищены от окислительного повреждения ферментативными и неферментативными антиоксидантными механизмами [цитата по 7]; ферментативные механизмы играют второстепенную роль в защите половых клеток. В клинических условиях терапевтическая эффективность антиоксидантной терапии для субфертильных мужчин была доказана в нескольких рандомизированных исследованиях [27]. Кроме того, после ВЭ в семенной плазме значительно повышалась антиоксидантная способность, что сопровождалось значительным снижением повреждения ДНК [28, 29].

Защитное влияние антиоксидантов на процесс сперматогенеза очевидно; этот защитный эффект был подтвержден в испытаниях апигенина, природного антиоксиданта, который ослабил термоиндуцированное повреждение яичек и уменьшил апоптоз у мышей с индуцированным варикоцеле. Таким образом, апигенин может быть полезным супрессатором дегенеративных эффектов гипертермии яичек [30]. Это открытие стимулирует поиск новых терапевтических методов, способных смягчить дегенеративные эффекты хронической гипертермии яичек у пациентов с варикоцеле.

Таким образом, анализ литературы показывает пагубное влияние гипертермии как транзиторного, так и постоянного характера на функцию яичек и нарушение сперматогенеза.

Рефлюкс метаболитов. Венография у мужчин с варикоцеле показала усиление ретроградного отто-

ка, что потенциально может привести к повышенному рефлюксу метаболитов надпочечников или почек [31, 32]. Предполагается, что повышенный уровень катехоламинов нарушает сперматогенез и гормональный фон за счет вазоконстрикции [31, 32]. Другие медиаторы, такие как простагландин, серотонин и оксид азота, также повышены в семенных венах пациентов с варикоцеле. Однако их непосредственная роль в изменении функции яичек и фертильности неясна и не нашла должного отражения [33].

Гипоксия яичек. Нарушенный венозный кровоток при варикоцеле может создавать локальную гипоксию яичек, что подтверждается повышенной экспрессией гипоксия-индуцибельного фактора-1 α (HIF-1 α) в тканях яичек крыс с варикоцеле [7, 34]. Хотя HIF-1 α модулирует транскрипцию и трансляцию генов для содействия выживанию клеток в условиях гипоксии [7], в одном из исследований было высказано предположение, что HIF-1 α может также снижать пролиферацию стволовых клеток при декомпенсированной или длительной гипоксии [7]. Некоторые исследователи предположили, что повышенная экспрессия HIF-1 α индуцирует экспрессию p53, что приводит к ускоренному апоптозу в ткани яичек [35]. Протеомный анализ показал, что HIF-1 α снижает экспрессию белка теплового шока у мужчин с односторонним варикоцеле. Исследование также выявило снижение экспрессии белков окислительного фосфорилирования и избыточное производство восстановленного никотинамид-аденин-динуклеотида (NADH), что говорит о том, что в сперматозоидах мужчин с варикоцеле нарушена эффективность митохондрий и окислительно-восстановительные способности [36]. Авторы предлагают проведение дополнительных исследований для выяснения влияния этих факторов и их полезности в прогнозировании тяжести гипоксии.

Застой в варикозно-расширенных венах инициирует захват и активацию лейкоцитов, сопровождающуюся высвобождением АФК из захваченных белых клеток, что вызывает ОС [6, 7]. У субфебрильных мужчин с варикоцеле нарушение венозного дренажа сопровождается стазом, двусторонней ишемией яичек, гипоксией тканей и ОС, что может нарушить функции яичек [17, 18, 29].

Гипоксия-индуцибельный фактор 1 (HIF1), экспрессируемый в половых клетках, связывается с геном фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), чтобы индуцировать его и противодействовать индуцированному стазу и гипоксии [37]. Оценка VEGF как потенциального терапевтического средства была начата на лабораторных животных. У крыс с индуцированным варикоцеле экзогенное введение VEGF



уменьшило количество апоптотических клеток [38]. Полидезоксирибонуклеотид (ПДРН) индуцирует выработку VEGF в патологических условиях низкой перфузии тканей. У крыс с индуцированным варикозом лечение ПДРН столь же эффективно, как и ВЭ,

для устранения повреждения яичек, вызванного индуцированным варикозом [39].

Апоптоз и уровень кадмия в яичках. Накопление кадмия способствует мужскому бесплодию, нарушая сперматогенез и функцию сперматозоидов [7, 40].



Рис. 2. Негативное влияние избытка АФК на сперматогенез: увеличение окислительного стресса, индукция апоптоза и пагубное воздействие на ДНК [6, 7]



Кадмий может проникать через ГТБ, активируя эндотелиальные соединения, накапливаться в интерстиции и проникать в клетки эпителия семенников. Этот ион металла может напрямую вызывать апоптоз, индуцируя лиганды Fas и генерируя АФК [41, 42]. Двустороннее повышение уровня кадмия в яичках было связано с повышенным апоптозом у некоторых пациентов с варикоцеле слева. Эти уровни были обратно пропорциональны послеоперационному улучшению параметров спермы [6, 7]. Нейрональный ингибирующий белок апоптоза (NAIP) и сурвивин — два белка, которые защищают от апоптоза. У крыс с индуцированным варикоцеле экспрессия этих белков была значительно снижена, что сопровождалось угнетением сперматогенеза [39]. Эти эффекты антагонизировались введением ПДРН перед индукцией варикоцеле у крыс. Таким образом, ПДРН может представлять собой терапевтический вариант для ускорения восстановления сперматогенеза после экспериментального варикоцеле [39]. Аналогичным образом в будущих исследованиях может быть изучено использование ПДРН в качестве возможного терапевтического метода для снижения апоптоза, вызванного варикоцеле.

Активные формы кислорода и оксидативный стресс.

Активные формы кислорода образуются как побочные продукты на промежуточных этапах клеточного метаболизма. К АФК относятся гидроксильные, пероксильные и гидропероксильные радикалы, супероксид, оксид азота и диоксид азота. Эти побочные продукты необходимы для поддержания среды, пригодной для клеточного метаболизма, но в избытке они могут вызывать клеточную дисфункцию [40, 43]. Физиологический уровень АФК поддерживается за счет баланса между выработкой защитных антиоксидантов и АФК. Нарушение этого баланса приводит к ОС, что, скорее всего, связано со сверхфизиологическим уровнем АФК, а не с низким уровнем нейтрализующих антиоксидантов [40]. Активированные лейкоциты и аномальные сперматозоиды [44] могут производить избыточное количество АФК, что может негативно влиять на близлежащие нормальные сперматозоиды.

Оксидативный стресс был тщательно изучен как патофизиологический фактор, способствующий развитию мужского бесплодия, в том числе при варикоцеле [7, 45]. В нескольких исследованиях была продемонстрирована связь повышенного уровня АФК в семенной жидкости с наличием варикоцеле [47, 48]. Имеются данные, что ВЭ эффективно снижает предоперационный повышенный уровень тестикулярных ОС [46, 49, 50].

Негативное влияние избытка АФК на сперматозоиды. У мужчин с варикоцеле классический профиль

спермы включает одно или несколько из следующих отклонений в сперматозоидах: снижение подвижности, уменьшение количества, увеличение числа аномальных форм и увеличение ФДС. Только ОС может объяснить все эти аномалии, как показано на рис. 2.

Негативное влияние избытка АФК, вызванного варикоцеле, на фертильный потенциал не ограничивается только аномальными стандартными параметрами спермы, в том числе и наблюдается повышение фрагментации ДНК сперматозоидов, что может опосредовать плохую функцию сперматозоидов и ухудшение результатов оплодотворения. Соответственно, исследование АФК/ОС может предоставить дополнительную диагностическую и прогностическую информацию и направить терапевтические стратегии у субфертильных мужчин с варикоцеле [51, 52].

Повреждение ДНК. Варикоцеле ассоциируется с повышенной восприимчивостью к повреждению ДНК, и эта патология сперматозоидов может быть опосредована варикоцеле-индуцированным ОС. Было установлено, что после ВЭ улучшается как сперматогенез, так и целостность ДНК [49, 53, 54]. Это улучшение ассоциируется с увеличением числа беременностей, как спонтанных, так и наступивших после ВРТ [50, 55].

И морфологически аномальные (чаще всего), и морфологически нормальные сперматозоиды могут иметь плохое уплотнение хроматина. Влияние фрагментации ДНК сперматозоидов на беременность, эмбриональное развитие и здоровье потомства вызывает озабоченность, а уплотнение/фрагментация ДНК сперматозоидов могут быть дополнительными диагностическими и прогностическими маркерами для субфертильных мужчин с варикоцеле [51, 56]. Согласно современным данным, стандартизация и клиническое применение тестов на фрагментацию ДНК сперматозоидов по-прежнему рекомендуется [57].

Заключение

Таким образом, общий взгляд на патофизиологию варикоцеле позволит лучше понять этот процесс и предложить идеи, которые могут направить будущие исследования. За последнее десятилетие стало очевидно, что тепловой стресс, рефлюкс метаболитов, гипоксия, воспаление и ОС могут быть сопутствующими факторами мужского бесплодия по различным причинам. В частности, при варикоцеле различные патофизиологические механизмы могут объяснить, почему некоторые мужчины бесплодны. Однако остается неизвестным, почему некоторые мужчины сохраняют фертильность, несмотря на наличие клинически выраженного варикоцеле.



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Iommiello V.M., Albani E., Di Rosa A. et al. Ejaculate oxidative stress is related with sperm DNA fragmentation and round cells / *Int J Endocrinol Metab.* — 2015. — No. 23. — 2015.
2. dos Santos Hamilton T.R., de Castro L.S. et al. Included lipid peroxidation in ram sperm: semen profile, DNA fragmentation and antioxidant status / *Reproduction.* — 2016 — No. 151. — P. 379–390.
3. Shiraishi K., Matsuyama H., Takihara H. Pathophysiology of varicocele in male infertility in the era of assisted reproductive technology / *Int J Urol.* — 2012. — No. 19. — P. 538–550.
4. Kimura M., Nagao K. Role of varicocele repair for male infertility in the era of assisted reproductive technologies / *Reprod Med Biol.* — 2014. — No. 13. — P. 185–192.
5. Щеплев П.А., Нестеров С.Н., Кухаркин С.А., Таневский В.Э. Лечение варикоцеле с использованием микрохирургического лигирования вен семенного канатика из субингвинального минидоступа // *Андрология и генитальная хирургия* 2001. N1. (приложение). С. 93–94.
6. Hassanin A.M., Ahmed H.H., Kaddah A.N. A global view of the pathophysiology of varicocele / *Andrology.* — 2018. — No. 6. — P. 654–661.
7. Wang L.Y., Zheng L., Jiang T. Research advances in inflammation and oxidative stress in varicocele-induced male infertility: a narrative review / *Asian Journal of Andrology*. 2025 Mar 1;27(2):177–184. DOI: 10.4103/aja202488.
8. Ko E.Y., Sabanegh E.S. The Role of Over-the-Counter Supplements for the Treatment of Male Infertility — Fact or Fiction? / *J. Androl.* — 2012. — No. 33. — P. 292–308. [Google Scholar] [CrossRef]
9. Erfani Majd N., Sadeghi N., Tavalaei M. et al. Evaluation of oxidative stress in testis and sperm of rat following induced varicocele / *Urol J.* — 2019. — No. 16. — P. 300–306.
10. Tawadrous, G.A., Azizi A.A., Mostafa T. Seminal soluble fas relationship with oxidative stress in infertile men with varicocele / *Urology.* — 2013. — No. 82. — P. 820–823.
11. Smith R., Kaune H., Parodi D. et al. Extent of sperm DNA damage in spermatozoa from men examined for infertility. Relationship with oxidative stress / *Rev Med Chil.* — 2007. — No. 135. — P. 279–286.
12. Mieusset R., Grandjean H., Mansat A., Pontonnier F. Inhibiting effect of artificial cryptorchidism on spermatogenesis / *Fertil Steril.* — 1985 — No. 43. — P. 589–594.
13. Garolla A., Torino M., Miola P. et al. Twenty-four-hour monitoring of scrotal temperature in obese men and men with a varicocele as a mirror of spermatogenic function / *Hum Reprod.* — 2015. — No. 30. — P. 1006–1013.
14. Lima S.B., Cenedeze M.A., Bertolla R.P. et al. Expression of the HSPA2 gene in ejaculated spermatozoa from adolescents with and without varicocele / — *Fertil Steril.* — 2006. — No. 86. — P. 1659–1663.
15. Paul C., Teng S., Saunders P.T. A single, mild, transient scrotal heat stress causes hypoxia and oxidative stress in mouse testes, which induces germ cell death / *Biol Reprod.* — 2009. — No. 80. — P. 913–919.
16. Shiraishi K., Takihara H., Matsuyama H. Elevated scrotal temperature, but not varicocele grade, reflects testicular oxidative stress-mediated apoptosis / K. Shiraishi, H. Takihara, H. Matsuyama. — Text: unmediated // *World J Urol.* — 2010. — No. 28. — P. 359–364.
17. Gat Y., Bachar G.N., Everaert K. et al. Induction of spermatogenesis in azoospermic men after internal spermatic vein embolization for the treatment of varicocele / *Hum Reprod.* — 2005. — No. 20. — P. 1013–1017.
18. Rao M., Zhao X.L., Yang J. et al. Effect of transient scrotal hyperthermia on sperm parameters, seminal plasma biochemical markers, and oxidative stress in men / *Asian J Androl* 2015. V. 17. — P. 668–675.
19. Jung A., Eberl M., Schill W.B. Improvement of semen quality by nocturnal scrotal cooling and moderate behavioural change to reduce genital heat stress in men with oligoasthenoteratozoospermia / *Reproduction.* — 2001. — No. 121. — P. 595–603.
20. Zini A., Buckspan M., Berardinucci D., Jarvi K. Loss of left testicular volume in men with clinical left varicocele: correlation with grade of varicocele / *Arch Androl.* — 1998. — No. 41. — P. 37–41.
21. Feder M.E., Hofmann G.E. —Heat-shock proteins, molecular chaperones, and the stress response: evolutionary and ecological physiology / *Annu Rev Physiol.* — 1999. — No. 61. — P. 243–282.
22. Ferlin A., Speltra E., Patassini C. et al. Heat shock protein and heat shock factor expression in sperm: relation to oligozoospermia and varicocele // *J Urol.* — 2010. — No. 183. — P. 1248–1252.
23. Panner Selvam M.K. Agarwal A. Proteomic profiling of seminal plasma proteins in varicocele patients / *World J Mens Health.* — 2021. — No. 39. — P. 90–98.
24. Yeşilli C., Mungan G., Seçkiner I. et al. Effect of varicocele on sperm creatine kinase, HspA2 chaperone protein (creatine kinase-M type), LDH, LDH-X, and lipid peroxidation product levels in infertile men with varicocele / *Urology.* — 2005. — No. 66. — P. 610–615.
25. Lima S.B., Cenedeze M.A., Bertolla R.P. et al. Expression of the HSPA2 gene in ejaculated spermatozoa from adolescents with and without varicocele / *Fertil Steril.* — 2006. — No. 86. — P. 1659–1663.
26. Gual-Frau J., Abad C., Amengual M.J. et al. Oral antioxidant treatment partly improves integrity of human sperm DNA in infertile grade I varicocele patients / *Hum Fertil (Camb).* — 2015. — No. 18. — P. 225–229.
27. Ahmadi S., Bashiri R., Ghadiri-Anari A., Nadjarzadeh A.. Antioxidant supplements and semen parameters: an evidence based review / *Int J Reprod BioMed.* — 2016. — No. 14. — P. 729–736.
28. Chen S.S., Huang W.J., Chang L.S., Wei Y.H. Attenuation of oxidative stress after varicocele in subfertile patients with varicocele / *J Urol.* — 2008. — Vol. 179. — P. 639–642.
29. Sakamoto Y., Ishikawa T., Kondo Y. et al. The assessment of oxidative stress in infertile patients with varicocele / *BJU Int.* — 2008. — No. 101. — P. 1547–1552.
30. Liu X.Y., Zhang S.X., Zhang N. et al. Effects of apigenin on scrotal heat-induced damage in the mice testis / *Int J Clin Exp Med.* — 2016. — No. 9. — P. 6342–6347.
31. Мазо Е.Б. Новое в лечении мужского бесплодия при варикоцеле / Е.Б. Мазо, М.В. Корякин. — Москва: Медицина, 1992 — 170 с. — Текст: непосредственный.
32. Comhaire F., Kunnen M. Selective retrograde venography of the internal spermatic vein: a conclusive approach to the diagnosis of varicocele / *Andrologia.* — 1976. — No. 8. — P. 11–24.
33. Tian R.H., Chen H.X., Zhao L.Y. et al. Efficacy and safety study of microsurgical varicocele in the treatment of non-obstructive azoospermia with varicocele / *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* — 2018. — No. 98. — P. 3737–3740.
34. Hu W., Zhou P.H., Zhang X.B. et al. Roles of adrenomedullin and hypoxia-inducible factor 1 alpha in patients with varicocele / *Andrologia.* — 2015. — No. 47. — P. 951–957.
35. Liang M., Wen J., Dong Q. et al. Testicular hypofunction caused by activating p53 expression induced by reactive oxygen species in varicocele rats / *Andrologia.* — 2015. — No. 47. — P. 1175–1182.
36. Swain N., Samanta L., Agarwal A. et al. Aberrant upregulation of compensatory redox molecular machines may contribute to sperm dysfunction in infertile men with unilateral varicocele: a proteomic insight / *Antioxid Redox Signal.* — 2020. — No. 32. — P. 504–521.
37. Kilinc F., Kayaselcuk F., Aygun C.E. et al. Experimental varicocele induces hypoxia inducible factor-1a, vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis in the rat testis / *J Urol.* — 2004. — No. 172. — P. 1188–1191.
38. Tek M., Cayan S., Yilmaz N. et al. The effect of vascular endothelial growth factor on spermatogenesis and apoptosis in experimentally



- varicocele-induced adolescent rats / *Fertil Steril.* — 2009. — No. 91. — P. 2247–2252.
39. Minutoli L., Arena S., Antonuccio P. et al. Role of inhibitors of apoptosis proteins in testicular function and male fertility: effects of polydeoxyribonucleotide administration in experimental varicocele / — Text: unmediated // *Bio Med Res Int.* — 2015. — Vol. 2015. — No. 248976.
 40. Aitken R.J., Baker M.A., Nixon B. Sperm DNA fragmentation, recurrent implantation failure and recurrent miscarriage / *Asian J Androl.* — 2015. — No. 17. — P. 633–639.
 41. Liu J., Qian S.Y., Guo Q. et al. Cadmium generates reactive oxygen- and carbon-centered radical species in rats: insights from in vivo spin-trapping studies / *Free Radic Biol Med.* — 2008. — No. 45. — P. 475–481.
 42. Yuan Y., Zhang Y., Zhao S. et al. Cadmium-induced apoptosis in neuronal cells is mediated by Fas/FasL-mediated mitochondrial apoptotic signaling pathway / *Sci Rep.* — 2018. — No. 8. — P. 8837.
 43. Morielli T., O'Flaherty C. Oxidative stress impairs function and increases redox protein modifications in human spermatozoa / *Reproduction.* — 2015. — No. 149. — P. 113–123.
 44. Gil-Guzman E., Ollero M., Lopez M.C. et al. Differential production of reactive oxygen species by subsets of human spermatozoa at different stages of maturation / *Hum Reprod.* — 2001. — No. 16. — P. 1922–1930.
 45. Liang M., Wen J., Dong Q. et al. Testicular hypofunction caused by activating p53 expression induced by reactive oxygen species in varicocele rats / *Andrologia.* — 2015. — No. 47. — P. 1175–1182.
 46. Shiraishi K., Naito K. Generation of 4-hydroxy-2-nonenal modified proteins in testes predicts improvement in spermatogenesis after varicocelectomy / *Fertil Steril* 2006. — No. 86. — P. 233–235.
 47. Shiraishi K., Naito K. Nitric oxide produced in the testis is involved in dilatation of the internal spermatic vein that compromises spermatogenesis in infertile men with varicocele / *BJU Int.* — 2007. — No. 99. — P. 1086–1090.
 48. Agarwal B.B., Manish K. Endoscopic varicocelectomy by extraperitoneal route: a novel technique / B.B. Agarwal, — Text: unmediated // *Int J Surg.* — 2009. — Vol. 7(4). — P. 37781.
 49. Altintas R., Ediz C., Celik H. et al. The effect of varicocelectomy on the relationship of oxidative stress in peripheral and internal spermatic vein with semen parameters / *Andrology.* — 2016. — No. 4. — P. 442–446.
 50. Tiseo B.C., Esteves S.C., Cocuzza M.S. Summary evidence on the effects of varicocele treatment to improve natural fertility in subfertile men / *Asian J Androl.* — 2016. — No. 18. — P. 239.
 51. Cho C.L., Esteves S.C., Agarwal B.B. Novel insights into the pathophysiology of varicocele and its association with reactive oxygen species and sperm DNA fragmentation / *Asian J Androl.* — 2016. — No. 18. — P. 86–93.
 52. Agarwal A., Majzoub A., Parekh N., Henkel R. A Schematic Overview of the Current Status of Male Infertility Practice / *World J Mens Health.* — Published online Jul 19. — 2019. — DOI: <https://doi.org/10.5534/wjmh.190068>.
 53. Smith R., Kaune H., Parodi D. et al. Extent of sperm DNA damage in spermatozoa from men examined for infertility. Relationship with oxidative stress / *Rev Med Chil.* — 2007. — No. 135. — P. 279–286.
 54. Ferramosca A., Albani D., Coppola L., Zara V. Varicocele negatively affects sperm mitochondrial respiration / *Urology.* — 2015. — No. 86. — P. 735–739.
 55. Smit M., Romijn J.C., Wildhagen M.F. et al. Decreased sperm DNA fragmentation after surgical varicocelectomy is associated with increased pregnancy rate / *J Urol.* — 2010. — No. 183. — P. 270–274.
 56. Boitrelle F., Shah R., Saleh R. et al. The Sixth Edition of the WHO Manual for Human Semen Analysis: A Critical Review and SWOT Analysis / *Life.* — 2021. — No. 11. — P. 1368. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
 57. Rex A.S., Aagaard J., Fedder J. DNA fragmentation in spermatozoa: a historical review / — Text: unmediated // *Andrology.* — 2017. — No. 5. — P. 622–630.

Вклад авторов:

Кадыров Зиератшо Абдуллоевич — концепция и дизайн исследования, 15%
 Степанов Владимир Сергеевич — написание текста, сбор материала, 15%
 Михаил Владимирович Фаниев — обработка материала, 15%
 Мирзонов Владислав Александрович — обработка материала, 15%
 Варич Георгий Александрович — написание текста, сбор материала, 10%
 Алексеев Артем Александрович — сбор материала, 10%
 Папсуев Вадим Витальевич — обработка материала, 10%
 Беспрозванный Владимир Игоревич — написание текста, сбор материала, 10%

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация об авторах:

Кадыров Зиератшо Абдуллоевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики ФНМО МИ РУДН. Москва, Россия, e-mail: zieratsho@yandex.ru. Author ID: 6602093282; orcid.org/0000-0002-1108-8138
 Степанов Владимир Сергеевич — ассистент кафедры эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики ФНМО МИ РУДН. Москва, Россия, e-mail: stepanovvs1@yandex.ru / <https://orcid.org/0000-0003-0525-3026>
 Фаниев Михаил Владимирович — канд. мед. наук, доцент кафедры эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики ФНМО МИ РУДН, Москва, Author ID: 1056145, <https://orcid.org/0000-0002-7323-3126>, faniev.mv@gmail.com
 Мирзонов Владислав Александрович — главный врач ГБУЗ Московской области «Химкинская клиническая больница», e-mail - mirzonov@mail.ru, orcid.org/0000-0002-0323-0218
 Варич Георгий Александрович — заместитель главного врача по хирургии ГБУЗ Московской области «Химкинская клиническая больница», e-mail: geravarich@mail.ru, orcid.org/0000-0002-3574-6190.
 Алексеев Артем Александрович — аспирант кафедры эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики ФНМО МИ РУДН, врач-уролог ГКБ № 24, Москва, e-mail: a_alchakov@icloud.com; <https://orcid.org/0009-0000-1294-5245>.



Папсуев Вадим Витальевич — врач-уролог медицинского холдинга, «СМ-Клиника», Moscow, Russia, e-mail: vadimpaps@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0008-2921-1430>

Беспрозванный Владимир Игоревич — врач — уролог-андролог медицинского холдинга, «СМ-Клиника», Moscow, Russia. E-mail: vi.besprozvanniy@gmail.com ORCID <https://orcid.org/0009-0005-8911-5422>

Financing. The study was performed without external funding.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Information about authors:

Kadyrov Zieratsho Abdulloevich — MD, professor, the head of the department of endoscopic urology and ultrasound diagnostic of faculty of continuous medical education of medical institute in «Peoples' Friendship University of Russia», Moscow, Russia, e-mail: zieratsho@yandex.ru. Author ID: 6602093282; or-cid.org/0000-0002-1108-8138.

Stepanov Vladimir Sergeevich — assistant of the department of endoscopic urology of faculty of continuous medical education of medical institute in «Peoples' Friendship University of Russia», Moscow, Russia. Medical holding company SM-Clinic. Urologist e-mail: stepanovvs1@yandex.ru/ <https://orcid.org/0000-0003-0525-3026>

Mikhail V. Faniev M.D. Cand.Sc.(Med) Assoc.Prof. of the Department of Endoscopic Urology and Ultra-sound Diagnostics of the Faculty of Continuing Medical Education of the Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; Moscow, Author ID 1056145, <https://orcid.org/0000-0002-7323-3126>, e-mail: faniev.mv@gmail.com

Vladislav A. Mirzonov — the head of Khimki Clinical Hospital of the Moscow Region, e-mail: mirzonov@mail.ru, orcid.org 0000-0002-0323-0218.

Georgii A. Varich — Deputy Chief Physician for Surgery of Khimki Clinical Hospital of the Moscow Region, e-mail: - geravarich@mail.ru, orcid.org 0000-0002-3574-6190.

Alekseev Artem, urologist, City Clinical Hospital No. 24 of the Moscow Health Department, Russia; e-mail: Alex1986ar@mail.ru Orcid: 0000-0002-1950-1249

Vadim V. Papusuev, — urologist at the at the SM-Clinic medical holding. Moscow, Russia; e-mail: vadimpaps@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0008-2921-1430>

Vladimir Besprozvanni — urologist and andrologist at the SM-Clinic medical holding.

Email: vi.besprozvanniy@gmail.com ORCID <https://orcid.org/0009-0005-8911-5422>