



Роль оксидативного стресса и генетических факторов в патофизиологических механизмах нарушения сперматогенеза у пациентов с варикоцеле. Часть 2

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, З.А. Кадыров¹

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

Научные исследования последних десятилетий показали, что одним из важных механизмов развития патоспермии при варикоцеле остается оксидативный стресс, который во взаимосвязи с другими факторами (тепловой стресс, рефлюкс метаболитов, гипоксия, воспаление и др.) играет важную роль в негативном влиянии на сперматогенез. 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.

Ключевые слова: варикоцеле, сперматогенез, оксидативный стресс, генетические факторы, хромосомные aberrации.

The role of oxidative stress and genetic factors in the pathophysiological mechanisms of spermatogenesis disorders in patients with varicocele. Part 2

Stepanov V.S.^{1,2}, Faniev M.V.¹, Mirzonov V.A.³, Varich G.A.³, Alekseev A.A.¹, Papsuev V.V.^{1,2}, Besprozvanni V.I.², Kadyrov Z.A.¹

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

Scientific studies over the last decades have shown that one of the important mechanisms for the development of pathospermia in varicocele remains oxidative stress, which in interrelationship with other factors (heat stress, metabolite reflux, hypoxia, inflammation) play an important role in negatively affecting spermatogenesis. Pathophysiologic mechanisms contributing to oxidative stress include scrotal hyperthermia, metabolite reflux, testicular hypoxia, and cadmium accumulation. Genetic factors are involved and, in addition, varicocele causes an imbalance of endocrine reproductive hormones, affecting sperm production and leading to male infertility.

Keywords: varicocele, spermatogenesis, oxidative stress, genetic factors, chromosomal aberrations.



Патофизиология мужского бесплодия, вызванного варикоцеле, сложна, однако важнейшую роль в ней играет оксидативный стресс (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 [1–3]. 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 [3].

Различные патофизиологические механизмы нарушения сперматогенеза у пациентов с варикоцеле на основании многочисленных научных исследований обобщены и были приведены на рис. 1 в первой части этого обзора [3, 4].

Оксидативный стресс и активные формы кислорода. 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 [5, 6]. 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 [5]. Активированные лейкоциты и аномальные сперматозоиды [7] 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 [8]. В нескольких исследованиях была продемонстрирована связь повышенного уровня АФК в семенной жидкости с наличием варикоцеле [9–11]. Имеются данные, что ВЭ эффективно снижает предоперационный повышенный уровень тестикулярного ОС [12–14].

Влияние окислительного стресса на сперматогенную функцию яичек. Как указывалось ранее, существуют разногласия в отношении патофизиологии

бесплодия, вызванного варикоцеле. Считается, что она сложна и многообразна, без единого механизма, вызывающего пагубное воздействие на яички [15]. Оксидативный стресс, возможно, является наиболее значимым и общим путем в этой запутанной сети. Активные формы кислорода в низких концентрациях необходимы для различных физиологических процессов, включая активность митохондрий и рост эндотелиальных клеток [16].

Варикоцеле может привести к повышению уровня АФК и изменению уровня гормонов, нарушению тесных связей между опорными клетками и серьезному повреждению гематотестикулярного барьера (ГТБ). Это приводит к обширному отслоению половых клеток, прикрепленных к эпителию семенного канатика, и к значительному уменьшению количества половых клеток, что в конечном итоге вызывает мужское бесплодие [17]. Из-за гипоксии и гемодинамических изменений увеличивается жесткость ткани яичка. Поэтому у таких пациентов чем тяжелее степень варикоцеле, тем хуже эластичность тканей яичек.

Хорошо известно, что структура яичек тесно связана со сперматогенной функцией. Когда варикоцеле повреждает ГТБ яичка, это может стимулировать аутоиммунную реакцию в органе, что приводит к резкому снижению концентрации и качества спермы [18]. Аутоиммунная реакция в яичке приводит к агрегации сперматозоидов, значительно снижает их количество и подвижность, а также влияет на связывание сперматозоидов и яйцеклеток, что приводит к бесплодию [3].

Влияние ОС на функцию эпидидимальных желез. Сперматозоиды на пути продвижения попадают в придаток яичка, где приобретают истинную способность к оплодотворению. Оксидативный стресс также может нарушить функцию придатка яичка. Когда в тканях возникает ОС, может образовываться множество АФК и эндогенных прооксидантов, что приводит к структурным повреждениям тканей и нарушению функции клеток [19]. Избыточный ОС вызывает серьезные повреждения клеточных мембран и ядер. По сравнению со здоровыми взрослыми мужчинами у пациентов с варикоцеле значительно повышены уровни ОС в эпидидимисе, что повреждает структуру и функцию эпителиальных клеток придатка яичка, не позволяя им выполнять нормальные физиологические функции и приводя к снижению качества спермы и мужскому бесплодию [20].

Длительно существующее варикоцеле может привести к повышению экспрессии генов проапоптотических белков, таких как BCL-2-ассоциированный X-белок (BAX), и снижению экспрессии генов антиапоптотических белков, таких как B-клеточная лимфома-2 (BCL2) (рис. 1). Повышенная экспрес-



сия генов проапоптотических белков инициирует запрограммированную гибель клеток, что приводит к апоптозу эпителиальных клеток придатка яичка и различного количества половых клеток в яичке, что является одним из возможных механизмов мужского бесплодия, вызванного варикоцеле. При ОК и повреждении ДНК сперматозоидов у мужчин с варикоцеле обычно наблюдаются измененные маркеры окисления и фрагментация ДНК (ФДС), что указывает на то, что ФДС приводит к ОС в этих условиях. Повышенный уровень ФДС часто сочетается с измененными классическими параметрами спермы. Как упоминалось ранее, классические параметры спермы — концентрация, подвижность и морфология сперматозоидов — могут не отражать потенциальных изменений в функции сперматозоидов. Также сообщалось о более высоких показателях ФДС у мужчин с нормозооспермией [21]. Генез ФДС кроется в высокой уязвимости сперматозоидов человека перед ОС. Эта уязвимость обусловлена их богатыми полиненасыщенными жирными кислотами плазматическими мембранами, ограниченным содержанием в цитозоле и отсутствием механизмов репарации ДНК [22]. Полиненасыщенные жирные кислоты подвержены окислительному стрессу и могут продлевать цикл образования и увеличения АФК [23], способствуя модификации мембран. В зависимости от уровня окислительного стресса, АФК могут повреждать как митохондриальную, так и ядерную ДНК [24].

Фрагментация ДНК сперматозоидов согласно наблюдениям показывает, что разрывы двухцепочечной ДНК положительно связаны с выработкой АФК [25]. По многочисленным систематическим обзорам, частота ФДС у мужчин с варикоцеле значительно выше, чем у здоровых лиц контрольной группы [26, 27]. Кроме того, в обзоре более чем 20 исследований, в которых приняли участие более 1200 пациентов, продемонстрировано, что хирургическая коррекция варикоцеле значительно снижает частоту ФДС в течение 3–12 месяцев после операции [28]. Другие данные также демонстрируют, что ВЭ связана с улучшением маркеров окислительного стресса и других функций сперматозоидов, освещающая взаимосвязь между варикоцеле, ОС и ФДС [29].

Окислительный и тепловой стресс. В физиологических условиях АФК и тепловой стресс вызывают активацию белка тепловой ишемии (БТШ), которые улучшают жизнеспособность клеток, уменьшая денатурацию, вызванную стрессом [30–31]. Однако наблюдается снижение экспрессии защитного БТШ, члена семейства A2 (HSPA2), в семенной плазме бесплодных мужчин с варикоцеле или олигозооспермией [32–34].

Экспрессия антиоксидантных ферментов и уровни антиоксидантов могут снижаться из-за теплового стресса [35]. Аналогичное повышение АФК было отмечено при крипторхизме — состоянии, при котором нарушение функции яичек вызвано главным образом постоянным повышением температуры яичек [36]. Кроме того, гипертермия мошонки была продемонстрирована на нескольких моделях животных, чтобы снизить экспрессию БТШ, увеличить гибель половых клеток и препятствовать синтезу тестостерона [37].

Окислительный стресс и повышение конечных продуктов гликирования. Конечные продукты гликирования (AGE) — это стабильные соединения, образующиеся неферментативным путем конденсации аминокислот в белках, липидах, аминокислотах и нуклеиновых кислотах с альдегидной группой редуцирующих сахаров [3]. Накопление AGE может увеличить экспрессию рецептора конечных продуктов ускоренного гликирования (RAGE). Конечные продукты гликирования связываются с RAGE, активируя множество внутриклеточных сигнальных путей воспаления, включая митоген-активируемую протеинкиназу (MAPK), внеклеточную киназу 1/2, регулируемую внеклеточным сигналом (ERK1/2), протеинкиназу C (PKC) и ядерный фактор каппа B (NF- κ B) [38, 39]. Сигнализация AGE-RAGE также активирует никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидаза (NADPH), что приводит к усилению окислительного стресса, АФК и воспалительных молекул, таких как TNF- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и молекула сосудистой адгезии-1 (VCAM-1) [40]. S100A12, лиганд RAGE, также известен как недавно идентифицированный внеклеточный белок, связывающий RAGE (EN-RAGE). Он взаимодействует с RAGE, активируя внутриклеточные сигнальные пути, включая пути NF- κ B и MAPK, которые способствуют воспалению и выработке АФК [41]. Основным патофизиологическим механизмом повреждения ДНК сперматозоидов при варикоцеле является окислительный стресс [42]. Выявлена взаимосвязь между S100A12 и мужским бесплодием у пациентов с варикоцеле. Результаты показали, что уровни S100A12 в семенной плазме у мужчин с варикоцеле были значительно выше, чем у здоровых людей в контрольной группе, и нарушали подвижность сперматозоидов [43]. Учитывая взаимосвязь между S100A12, RAGE и образованием АФК, можно с высокой долей вероятности предположить, что активация оси S100A12/RAGE может вызывать увеличение АФК, способствуя развитию мужского бесплодия (рис. 1). Однако необходимы дополнительные исследования, чтобы полностью понять глубинное влияние возраста на мужскую репродуктивную систему.

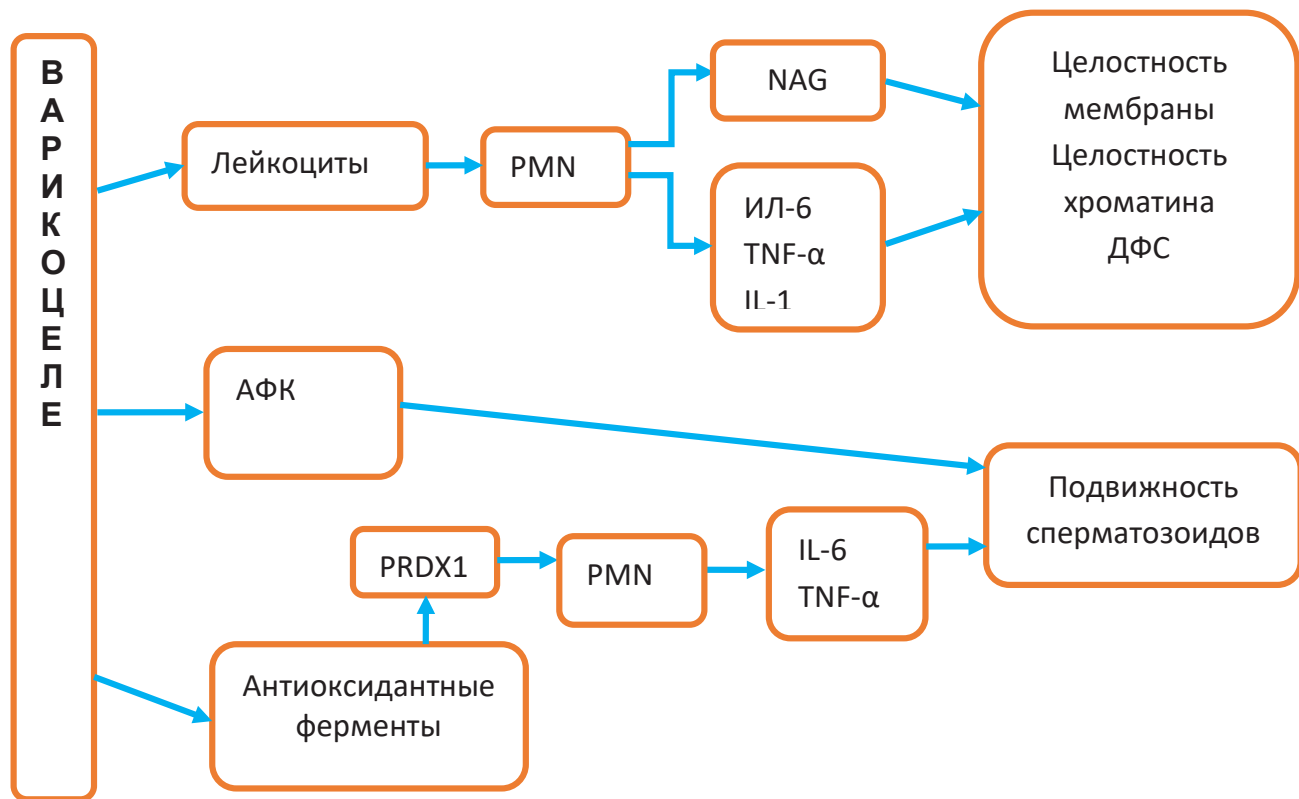


Рис. 1. Влияние варикоцеле на воспаление и оксидативный стресс в яичках [3]. Условные обозначения: PRDX1 – пероксиредоксин 1; NAG – нейтральная α -глюкозидаза; PMN – полиморфноядерные лейкоциты; АФК – активные формы кислорода; TNF- α – фактор некроза опухоли альфа; ИЛ-1 – интерлейкин-1; ИЛ-6 – интерлейкин-6; VC – варикоцеле

Взаимосвязь между ОС и воспалением. Некоторые авторы предполагают, что варикоцеле вызывает тепловой стресс, приводящий к ОС, который приводит к повреждению клеток и местному и/или системному воспалению [11, 44]. Избыточная выработка АФК в результате ОС может повреждать соматические клетки яичек, половые клетки и сперматозоиды в результате денатурации липидов, РНК, ДНК и белков [45, 46]. Высокий уровень повреждения клеток, вызванный АФК, приводил к воспалению у крыс с варикоцеле [46, 47]. Кроме того, ИЛ-6 увеличивает выработку АФК в яичках и снижает общую антиоксидантную способность [3], а АФК модулирует выработку цитокинов у крыс [3]. М.К. Panner Selvam и соавт. (2019) продемонстрировали повышенную экспрессию пероксиредоксина 1 (PRDX1) у пациентов с ДВ. PRDX1 является белком, реагирующим на АФК, что позволяет предположить, что ОС может инициировать избыточную экспрессию белка PRDX1 в сперме [3, 32, 48]. PRDX1 также связан с секрецией TNF- α и ИЛ-6 макрофагами и дендритными клетками, что демонстрирует ключевую роль PRDX1 в цитокиновом шторме в сперме, вызванном варикоцеле (рис. 1) [цитата по 3].

Роль восстановительного стресса при варикоцеле. У пациентов с варикоцеле наблюдается как окислительный, так и восстановительный стресс (ВС). В исследовании N. Swain и соавт. (2020), посвященном образцам спермы пациентов с варикоцеле, сообщалось, что неправильное окисление восстановительных дыхательных эквивалентов, таких как NADH, гидрохинон, убихинон и дыхательные цитохромы, может вызвать повышение давления электронов в митохондриях, что приводит к утечке электронов через комплексы I и III из-за окислительного фосфорилирования и дисфункции проводящих путей. Таким образом, высокая выработка АФК и ОС в сперматозоидах пациентов с варикоцеле могут быть объяснены хроническим восстановительным стрессом, за которым следует подавление окислительного фосфорилирования в митохондриях. Расширенное венозное сплетение и нарушение оттока крови из яичка приводят к снижению поступления кислорода и последующей гипоксии яичек. При гипоксии активируется передача сигналов HIF-1 α , что приводит к повышению уровня внутриклеточного цистеина и снижению синтеза глутатиона, усиливая



Табл. 1. Генетический вклад в патофизиологию варикоцеле

Генетические изменения	Генетические аномалии, ассоциированные с наличием варикоцеле
Соматические хромосомные изменения	Инверсия, транслокация, делеция и инсерция Микроделеции в Y-хромосоме, в том числе в факторах азооспермии (AZFa, AZFb и AZFc)
Хромосомные изменения в сперматозоидах	Аномальный мейоз и диплоидия половых хромосом
Экспрессия генов (↓ в защитных генах и ↑ в генах, вызывающих апоптоз)	↓ Белки теплового шока (HSPs): ↓ защита от ОС ↓ Металлотионеин-1М (MT1M): ↓ защита от ОС ↓ Белок 2 (BCL2), подавляющий апоптоз; но ↑ BCL2-ассоциированный белок X (BAX), который индуцирует апоптоз Pleckstrin homology-like domain family A member 1 (PHLDA1): медиатор апоптоза ↑ Протамин-2 (PRM2): связан с конденсацией ДНК ↓ Калицин (CCIN): сохраняет целостность ядер сперматозоидов ↓
Полиморфизмы генов	↑ восприимчивость к АФК ↑ ОС. Полиморфизм генов глутатион S-трансфераз (GSTs). Полиморфизм генов синтазы оксида азота
Изменения в митохондриальной ДНК сперматозоидов	Удаления и полиморфизмы в митохондриальной ДНК сперматозоидов

восстановительные процессы [49, 50]. Хронический ВС также может вызывать ОС, который стимулирует ВС посредством регуляции обратной связи. Когда во время ВС количество акцепторов электронов значительно снижается, некоторые окислительно-восстановительные белки могут переносить электроны на O_2 , увеличивая выработку АФК [51]. Таким образом, это палка о двух концах. Избыточные восстановительные эквиваленты препятствуют реакциям роста клеток, снижают функцию митохондрий, влияют на образование дисульфидных связей в белках и снижают клеточный метаболизм [52].

Генетический вклад в патофизиологию варикоцеле. Соматические хромосомные нарушения, включая микроделецию в Y-хромосоме, мейотические изменения в сперматозоидах, изменения экспрессии генов, полиморфизмы генов и изменения в митохондриальной ДНК сперматозоидов (табл. 1), как сообщается, связаны с варикоцеле [53].

Соматические хромосомные нарушения и мейотические изменения сперматозоидов. Современные данные уточняют, что хромосомные аномалии и микроделеции в Y-хромосоме могут быть ответственны за тяжелое поражение яичек, наблюдаемое у некоторых пациентов с варикоцеле [3, 54]. Однако хорошо известно, что делеции, затрагивающие область AZFb, несовместимы с производством спермы. Хотя иногда у таких пациентов с делециями были обнаружены единичные сперматозоиды в яичках [55], что подчеркивает необходимость дальнейшего исследования генетических дефектов. Кроме того, точная диагностика

генетических нарушений, вызванных варикоцеле, может дать прогнозы и корректировать лечение. В отличие от мейотических аномалий в сперматозоидах, соматические генетические аномалии, связанные с варикоцеле, не могут быть исправлены с помощью ВЭ [3].

Изменения в экспрессии генов. У пациентов с варикоцеле сниженная экспрессия БТШ и повышенная экспрессия генов и белков медиаторов апоптоза приводят к поражению сперматозоидов, которые могут подвергнуться апоптозу [3, 56]. Было замечено, что увеличение экспрессии различных защитных генов происходит после устранения варикоцеле [56].

Полиморфизмы генов. В ряде исследований было показано, что полиморфизмы генов у пациентов с варикоцеле могут приводить к повышенной восприимчивости к АФК и негативно влиять на результат ВЭ [57, 58].

Изменения в митохондриальной ДНК сперматозоидов. Было установлено, что делеции и полиморфизмы в митохондриальной ДНК сперматозоидов могут вызывать снижение подвижности и субфертильности сперматозоидов [59]. У пациентов с варикоцеле по-прежнему необходимо применение надлежащих диагностических мер для выявления генетических нарушений, поскольку это может предсказать прогноз и изменить используемые методы лечения.

Уникальные дифференциально экспрессируемые белки у пациентов с ДВ. В то время как одностороннее левое варикоцеле обычно диагностируется у субфебрильных мужчин, венографические



признаки двустороннего аномального венозного рефлюкса были обнаружены у 84–86% мужчин с варикоцеле [3]. Функциональное протеомное профилирование может дать представление о патофизиологическом механизме двустороннего варикоцеле-ассоциированного мужского бесплодия [60]. В сперматозоидах пациентов с ДВ, по сравнению с фертильными мужчинами, были выявлены дифференциально экспрессированные белки (ДЭБ). Протеомический анализ выявил 73 ДЭБ, из которых 7 белков были уникальны для пациентов с двусторонним варикоцеле, а 8 – для фертильных мужчин; остальные 58 белков были выражены по-разному; некоторые из 58 ДЭБ были сверхэкспрессированы, а другие – недоэкспрессированы у пациентов с ДВ по сравнению с фертильными мужчинами. Было показано, что 7 ДЭБ связаны с метаболическими процессами, стрессовыми реакциями, активностью оксидоредуктаз, регуляцией ферментов и процессами иммунной системы. Еще 7 ДЭБ вовлечены в функции сперматозоидов, такие как капацитация, подвижность и связывание сперматозоида с зоной [60]. Необходимо приложить усилия, чтобы четко обозначить роль ДЭБ в двустороннем варикоцеле-ассоциированном бесплодии у мужчин.

Заключение

Таким образом, за последнее десятилетие стало очевидно, что наряду с другими факторами (тепловой стресс, рефлюкс метаболитов, гипоксия, воспаление) важным механизмом развития патоспермии при варикоцеле остается оксидативный стресс во взаимосвязи с вышеуказанными факторами. Кроме того, активно изучается роль генетических факторов у больных варикоцеле, показатели которых отличаются от здоровых. Оксидативный стресс может быть сопутствующим фактором мужского бесплодия по различным причинам. В частности, при варикоцеле различные патофизиологические механизмы могут объяснить, почему некоторые мужчины бесплодны.

Наряду с оксидативным стрессом у пациентов с варикоцеле наблюдается также и восстановительный стресс, который объясняется высокой выработкой АФК и ОС в сперматозоидах, за которым следует подавление окислительного фосфорилирования в митохондриях.

Полученные современные научные данные указывают на возможную разработку новых методов лечения вышеуказанных изменений на клеточном уровне.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ko E.Y. Jr, Sabanegh E.S., Agarwal A. Male infertility testing: reactive oxygen species and antioxidant capacity / *Fertil Steril.* – 2014. – № 102. – P. 1518–1527.
2. 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. – № 16. – P. 300–306.
3. 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.
4. Hassanin A.M., Ahmed H.H., Kaddah A.N. A global view of the pathophysiology of varicocele / *Andrology.* – 2018. – № 6. – P. 654–661.
5. Aitken R.J., Baker M.A., Nixon B. Sperm DNA fragmentation, recurrent implantation failure and recurrent miscarriage / *Asian J Androl.* – 2015. – № 17. – P. 633–639.
6. Morielli T., O'Flaherty C. Oxidative stress impairs function and increases redox protein modifications in human spermatozoa / *Reproduction.* – 2015. – № 149. – P. 113–123.
7. 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. – № 16. – P. 1922–1930.
8. 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. – № 47. – P. 1175–1182.
9. 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. – № 99. – P. 1086–1090.
10. Cocuzza M., Athayde K.S., Agarwal A., et al. Impact of clinical varicocele and testis size on seminal reactive oxygen species levels in a fertile population: a prospective controlled study / *Fertil Steril.* – 2008. – № 90. – P. 1103–1108.
11. Agarwal B.B., Manish K. Endoscopic varicocelectomy by extraperitoneal route: a novel technique // *Int J Surg.* – 2009. – Vol. 7(4). – P. 377–381.
12. Shiraishi K., Naito K. Generation of 4-hydroxy-2-nonenal modified proteins in testes predicts improvement in spermatogenesis after varicocelectomy / *Fertil Steril.* 2006. – № 86. – P. 233–235.
13. Altintas R., Ediz C., Celik H. et al. The effect of varicocelectomy on the re-relationship of oxidative stress in peripheral and internal spermatic vein with semen parameters / *Andrology.* – 2016. – № 4. – P. 442–446.
14. 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. – № 18. – P. 239.
15. Jensen C.F., Østergren P., Dupree J.M., et al. Varicocele and male infertility / *Nat Rev Urol.* – 2017. – № 14. – P. 523–533.
16. Saleh R.A., Agarwal A. Oxidative stress and male infertility: from research bench to clinical practice / *J Androl.* – 2002. – № 23. – P. 737–752.
17. Grima J., Silvestrini R.B., Cheng C.Y. Reversible inhibition of spermatogenesis in rats using a new male contraceptive, 1-(2,4-dichlorobenzyl)-indazole-3-carbohydrazide / *Biol Reprod.* – 2001. – № 64. – P. 1500–1508.
18. Cesur, Ö. Aslan M.K., Ayva S.K., et al. Effect of P/E-selectin blockage on anti-sperm antibody development and histopathological alterations in experimental orchitis / *J Pediatr Surg.* – 2013. – № 48. – P. 2164–2170.
19. Gutterman D.D., Chabowski D.S., Kadlec A.O. et al. The human microcirculation: regulation of flow and beyond / *Circ Res.* – 2016. – № 118. – P. 157–172.
20. dos Santos Hamilton T.R., de Castro L.S., et al. Increased lipid peroxidation in ram sperm: semen profile, DNA fragmentation and antioxidant / *Reproduction.* – 2016. – № 151. – P. 379–390.



21. Jeremias J.T., Belardin L.B., Okada F.K., et al. Oxidative origin of sperm DNA fragmentation in the adult varicocele / *Int Braz J Urol.* — 2021. — № 47. — P. 275–283.
22. Dada R., Sperm DNA damage diagnostics: when and why / *Transl Androl Urol.* — 2017. — № 6. — P. 691–694.
23. Champroux A., Torres-Carreira J., Gharagozloo P. et al. Mammalian sperm nuclear organization: resiliencies and vulnerabilities / *Basic Clin Androl.* — 2016. — № 26. — P. 17.
24. Cho, C.L., Esteves S.C., Agarwal novel A. insights into the pathophysiology of varicocele and its association with reactive oxygen species and sperm DNA fragmentation / *Asian J Androl.* — 2016. — № 18. — P. 86–93.
25. Abdelbaki S.A., Sabry J.H., Al-Adl A.M., Sabry H.H. The impact of coexisting sperm DNA fragmentation and seminal oxidative stress on the outcome of varicocelectomy in infertile patients: a prospective controlled study / *Arab J Urol.* — 2017. — № 15. — P. 131–139.
26. Wang Y.J., Zhang R.Q., Lin Y.J. et al. Relationship between varicocele and sperm DNA damage and the effect of varicocele repair: a meta-analysis / *Reprod Biomed Online.* — 2012. — № 25. — P. 307–314.
27. Zini A., Dohle G. Are varicoceles associated with increased deoxyribonucleic acid fragmentation? / *Fertil Steril.* — 2011. — № 96. — P. 1283–1287.
28. Roque M., Esteves S.C. Effect of varicocele repair on sperm DNA fragmentation: a review / *Int Urol Nephrol.* — 2018. — № 50. — P. 583–603.
29. Mostafa T., Nabil N., Rashed L. et al. Seminal SIRT1-oxidative stress relationship in infertile oligoasthenoteratozoospermic men with varicocele after its surgical repair / *Andrologia.* — 2020. — № 52. — P. e13456.
30. Feder M.E., Hofmann G.E. Heat-shock proteins, molecular chaperones, and the stress response: evolutionary and ecological physiology / *Annu Rev Physiol.* — 1999. — № 61. — P. 243–282.
31. Ferlin A., Speltza E., Patassini C., et al. Heat shock protein and heat shock factor expression in sperm: relation to oligozoospermia and varicocele / *J Urol.* — 2010. — № 183. — P. 1248–1252.
32. Panner Selvam M.K., Agarwal A. Proteomic profiling of seminal plasma proteins in varicocele patients / *World J Mens Health.* — 2021. — № 39. — P. 90–98.
33. Yeşilli C., Mungan G., Seçkiner I. et al. Effect of varicocelectomy 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. — № 66. — P. 610–615.
34. 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. — № 86. — P. 1659–1663.
35. 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. — № 18. — P. 225–229.
36. 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. — № 135. — P. 279–286.
37. Shiraishi K., Takihara H., Matsuyama H. Elevated scrotal temperature, but not varicocele grade, reflects testicular oxidative stress-mediated apoptosis / *World J Urol.* — 2010. — № 28. — P. 359–364.
38. Kandaraki E.A., Chatzigeorgiou A., Papageorgiou E. et al. Advanced glycation end products interfere in luteinizing hormone and follicle stimulating hormone signaling in human granulosa KGN cells / *Exp Biol Med (Maywood).* — 2018. — № 243. — P. 29–33.
39. Verma N., Manna S.K. Advanced glycation end products (AGE) potentially induce autophagy through activation of RAF protein kinase and nuclear factor κ B (NF- κ B) / *J Biol Chem.* — 2016. — № 291. — P. 1481–1491.
40. Guimarães E.L., Empsen C., Geerts A., van Grunsven L.A. Advanced glycation end products induce production of reactive oxygen species via the activation of NADPH oxidase in murine hepatic stellate cells / *J Hepatol.* — 2010. — № 52. — P. 389–397.
41. Tóbon-Velasco J.C., Cuevas E., Torres-Ramos M.A. Receptor for AGEs (RAGE) as mediator of NF- κ B pathway activation in neuroinflammation and oxidative stress / *CNS Neurol Disord Drug Targets.* — 2014. — № 13. — P. 1615–1626.
42. Abbasi M., Alizadeh R., Abolhassani F. et al. Effect of aminoguanidine in sperm DNA fragmentation in varicocele rats: role of nitric oxide / *Reprod Sci.* — 2011. — № 18. — P. 545–550.
43. Bagheri V., Hassanshahi G., Zeinali M. et al. Elevated levels of S100A12 in the seminal plasma of infertile men with varicocele / *Int Urol Nephrol.* — 2016. — № 48. — P. 343–347.
44. Moretti E., Cosci I., Spreafico A. et al. Semen characteristics and inflammatory mediators in infertile men with different clinical diagnoses / *Int J Androl.* — 2009. — № 32. — P. 637–646.
45. Razi M., Sadrkhanloo R.A., Malekinejad H., Sarrafzadeh-Rezaei F. Testicular biohistochemical alterations following experimental varicocele in rats / *Iran J Reprod Med.* — 2012. — № 10. — P. 209–218.
46. Mazhari S., Razi M., Sadrkhanloo R., Mazhari S., Silymarin and celecoxib ameliorate experimental varicocele-induced pathogenesis: evidences for oxidative stress and inflammation inhibition / *Int Urol Nephrol.* — 2018. — № 50. — P. 1039–1052.
47. Rashtbari H., Razi M., Hassani-Bafrani H., Najaran H. Berberine reinforces Sertoli cells niche and accelerates spermatogonial stem cells renewal in experimentally-induced varicocele condition in rats / *Phytomedicine.* — 2018. — № 40. — P. 68–78.
48. Intasqui P., Antoniaassi M.P., Camargo M. et al. Differences in the seminal plasma proteome are associated with oxidative stress levels in men with normal semen parameters / *Fertil Steril.* — 2015. — № 104. — P. 292–301.
49. 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. — № 32. — P. 504–521.
50. Xiao W., Loscalzo J. Metabolic responses to reductive stress / *Antioxid Redox Signal.* — 2020. — № 32. — P. 1330–1347.
51. Korge P., Calmettes G., Weiss J.N. Increased reactive oxygen species production during reductive stress: the roles of mitochondrial glutathione and thioredoxin reductases / *Biochim Biophys Acta.* — 2015. — № 1847. — P. 514–525.
52. Pérez-Torres I., Guarner-Lans V., Rubio-Ruiz M.E. Reductive stress in inflammation-associated diseases and the pro-oxidant effect of antioxidant agents / *Int J Mol Sci.* — 2017. — № 18. — P. 2098.
53. Santana V.P., Miranda-Furtado C.L., de Oliveira-Gennaro F.G., dos Reis R.M. Genetics and epigenetics of varicocele pathophysiology: an overview / *J Assist Reprod Genet.* — 2017. — № 18. — P. 1–9.
54. Dai R.L., Hou Y., Li F.B. et al. Varicocele and male infertility in northeast China: Y chromosome microdeletion as an underlying cause / *Genet Mol Res.* — 2015. — № 14. — P. 6583–6590.
55. Stouffs K., Vloeberghs V., Gheldof A. et al. Are AZFb deletions always incompatible with sperm production? / *Andrology.* — 2017. — № 5. — P. 691–694.
56. Oliveira A., Neto A., Almeida C. et al. Comparative study of gene expression in patients with varicocele by microarray technology / *Andrologia.* — 2012. — № 44. — P. 260–265.
57. Tang K., Xue W., Xing Y. et al. Genetic polymorphisms of glutathione S-transferase M1, T1, and P1, and the assessment of oxidative damage in infertile men with varicoceles from northwestern China / *J Androl.* — 2012. — № 33. — P. 257–263.
58. Kahraman C.Y., Tasdemir S., Sahin I. et al. The relationship between endothelial nitric oxide synthase Gene (NOS3) polymorphisms, NOS3 expression, and varicocele / *Genet Test Mol Biomarkers.* — 2016. — № 20. — P. 191–196.
59. Gashti N.G., Salehi Z., Madani A.H., Dalivandan S.T. 4977-bp mitochondrial DNA deletion in infertile patients with varicocele / *Andrologia.* — 2014. — № 46. — P. 258–262.
60. 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>.



Вклад авторов:

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%

Кадыров Зиератшо Абдуллоевич — концепция и дизайн исследования, 15%

Степанов Владимир Сергеевич — ассистент кафедры эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики ФНМО МИ РУДН. Москва, Россия, e-mail: stepanovs1@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

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](https://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>

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

Information about authors:

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. Medi-cal holding company SM-Clinic. Urologist e-mail: stepanovs1@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 Ultrasound 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](https://orcid.org/0000-0002-0323-0218)

Varich Georgii A. — Deputy Chief Physician for Surgery of Khimki Clinical Hospital of the Moscow Region, e-mail: geravarich@mail.ru, [orcid.org 0000-0002-3574-6190](https://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. Papsuev, — urologist 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>

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; orcid.org/0000-0002-1108-8138

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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