

*С.В. Пичугова<sup>1,4</sup>, И.В. Рыбина<sup>4</sup>, С.Ю. Комарова<sup>2,3</sup>, В.А. Черешнев<sup>1,5</sup>*

## РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В НАРУШЕНИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ПОДРОСТКОВ С ВАРИКОЦЕЛЕ

<sup>1</sup> ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук», г. Екатеринбург, Российская Федерация;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», г. Екатеринбург, Российская Федерация;

<sup>3</sup> ГАУЗ СО «Детская городская клиническая больница № 9», г. Екатеринбург, Российская Федерация;

<sup>4</sup> ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр город Екатеринбург», г. Екатеринбург, Российская Федерация;

<sup>5</sup> ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера», г. Пермь, Российская Федерация

**Резюме.** В патогенезе мужского бесплодия до 30% случаев может быть отведено роли генетических факторов и являться причиной как незначительных изменений сперматогенеза, так и абсолютной дисфункции гонад. При варикоцеле в условиях ишемии и гипоксии яичка может модифицироваться экспрессия различных генов, ответственных за сперматогенез. **Цель.** Оценить вклад генетических факторов в риск нарушения репродуктивной функции у подростков при варикоцеле. **Материалы и методы.** Подросткам с варикоцеле выполнены анализ кариотипа, исследование делеций локусов AZF и гена CFTR, оценка спермограммы. **Результаты.** При оценке кариотипа у подростков с варикоцеле в 1 случае (1%) выявлено укорочение длинного плеча Y-хромосомы, исследование локуса AZF у трех человек из основной группы (3%) позволило выявить делецию sY1291, у одного человека (1%) диагностирована делеция в гене CFTR-Nmdel F508. При исследовании спермограммы наиболее часто у подростков с варикоцеле диагностирована нормозооспермия (52%), а из патологических изменений — астенозооспермия (24%). **Выводы.** 1. Частота выявляемости генетических факторов бесплодия у подростков с варикоцеле не превышает 5%. 2. Выявленные генетические варианты в группах обследованных подростков не привели к нарушению сперматогенеза, что позволяет считать вклад генетических причин в нарушение репродуктивной функции при варикоцеле несущественным.

**Ключевые слова:** варикоцеле, подростки, генетические факторы, сперматогенез

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Пичугова Светлана Владимировна

ekb-lem@mail.ru

Дата поступления: 08.09.2023

Образец цитирования:

Пичугова С.В., Рыбина И.В., Комарова С.Ю., Черешнев В.А. Роль генетических факторов в нарушении репродуктивной функции у подростков с варикоцеле. [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2023, Том 20, № 3, с. 53–63, DOI: 10.22138/2500-0918-2023-20-3-53-63

В патогенезе мужского бесплодия, по данным разных авторов, роль генетических факторов может составлять до 30% и быть причиной как незначительных изменений сперматогенеза, так и

абсолютной дисфункции гонад [1, 2, 3, 4]. Генетические факторы могут быть лишь одной из множества составляющих комплексного состояния, каким является мужское бесплодие, и значительно повышать риск нарушения репродуктивной функции [5]. При варикоцеле основными причинами развития бесплодия считаются гипертермия, ишемия, гипоксия тестикулярной ткани при нарушении кровотока в расширенных и извитых венах, дренирующих яичко, но не исключено и участие генетических факторов в нарушении сперматогенеза, поскольку предполагается, что в данных условиях может модифицироваться экспрессия различных генов, ответственных за сперматогенез [6, 7, 8, 9].

При генетическом консультировании мужчин, страдающих бесплодием, основное внимание уделяется анализу кариотипа, делециям AZF-региона Y-хромосомы и мутациям гена CFTR [1, 2, 3, 10].

Хромосомные аномалии представлены в преобладающем количестве случаев синдромом Клайнфельтера, который является результатом трисомии 47, XXY (частота встречаемости 1/600 новорожденных) и дисомии Y, (частота встречаемости 1/1000 новорожденных) [2, 3, 10, 11]. Классическая форма синдрома Клайнфельтера обусловлена присутствием двух аллелей многих генов связанных с избыточной X-хромосомой, которые действуют по принципу дисомии и не подвергаются инактивации [12]. При мозаицизме у таких мужчин сохраняется частичная фертильность, а при полностью аномальном кариотипе развивается олигозооспермия и азооспермия (в результате фиброза семенных протоков, приводящего к гипогонадизму), гинекомастия, снижение потенции, обнаруживается высокий уровень гонадотропинов и низкий уровень тестостерона [11, 12]. Существенно реже при синдроме Клайнфельтера наблюдаются множественные анеуплоидии (48,XXYY; 48,XXXY; 49,XXXXY) или частичные увеличения копий фрагмента X-хромосомы (47,X,iXq,Y), которые уже в раннем детстве отличаются тяжелыми фенотипическими проявлениями при формировании наружных половых органов, характеризуются наличием умственной отсталости [11].

Еще одной распространенной генетической причиной мужского бесплодия являются микроделеции Y-хромосомы, локализующиеся в локусе AZF-azoospermia factor region, содержащем гены, регулирующие сперматогенез [3, 4]. Локус AZF расположен в длинном плече Y-хромосомы человека (Yq11) и включает в себя 3 генетических домена: проксимальный регион «а» (AZFa), промежуточный регион «b» (AZFb) и дистальный регион «с» (AZFc), который считается одной из генетически динамических областей в геноме человека, играющей роль противодействия генетической вырождаемости, связанной с отсутствием хромосомы партнера во время мейоза, на этот регион приходится около 70% всех мутаций локуса AZF [2, 10, 12, 13, 14, 15]. Возникновение в локусе AZF микроделетий может привести к развитию гипосперматогенеза и олигозооспермии, а также азооспермии – полного отсутствия сперматогенеза в результате формирования синдрома «только клетки Сертоли» [3, 4]. Наиболее тяжелые нарушения сперматогенеза наблюдаются при полной делеции AZFa (азооспермия, синдром «только клетки Сертоли»), в то время как наличие микроделетий AZFb связано с нарушением созревания сперматозоидов на стадии сперматоцитов/сперматид; азооспермия у таких пациентов развивается позже, когда в семенниках не остается сперматозоидов. [13, 14]. Наличие делеций AZFc обычно характеризуется остаточным сперматогенезом, изменениями семенной жидкости, они передаются потомству мужского пола и могут приводить к развитию бесплодия [13, 14].

Генетической причиной мужского бесплодия является и мутация обоих аллелей гена CFTR на хромосоме 7, кодирующего белок — трансмембранный регулятор проводимости (Cistic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), который принимает участие в транспорте через плазматическую мембрану эпителиальных клеток ионов хлора для обеспечения их секреторной функции. Присутствие такой мутации приводит к тяжелому наследственному рецессивному заболеванию муковисцидозу, встречающемуся с частотой 1/2500 новорожденных [3, 4, 11, 12, 16]. При этом заболевании происходит избыточное образование слизи повышенной вязкости в органах, имеющих железы внешней секреции и, в первую очередь, проявляется заболеваниями органов дыхания и ЖКТ [14]. Развитие бесплодия при муковисцидозе может быть обусловлено не только закупоркой семенных протоков и нарушением их проходимости, но и гипоплазией тестикул и семенных пузырьков, нарушением функции придаточных половых желез, гипогонадизмом и задержкой полового развития [12, 16]. В результате одно- или двусторонней аплазии семявыносящих протоков нередко обнаруживается обструктивная азооспермия [3, 4, 16]. Спектр возможных нарушений при

мутации гена CFTR отличается вариабельностью в зависимости от тяжести вовлеченных мутаций (тяжелые, легкие или атипичные наборы симптомов), что приводит к гетерогенности андрологических и сперматологических нарушений. На долю азооспермии при муковисцидозе приходится до 87% случаев, а в остальных случаях наблюдаются другие варианты патоспермии или нормоспермии, поэтому, в ряде случаев, фертильность может быть даже сохранена [12, 16].

Варикоцеле признается одной из ведущих причин бесплодия у мужчин, поэтому оценка роли генетических факторов в развитии инфертильности при этой патологии обычно не выполняется и их истинный вклад в нарушение репродуктивной функции остается малоизученным.

### **Цель исследования**

Оценить вклад генетических факторов в риск нарушения репродуктивной функции у подростков при варикоцеле.

### **Материалы и методы**

Генетическое исследование, включающее определение кариотипа, наличие микроделеций в локусе AZF, мутации гена CFTR было выполнено 100 подросткам с варикоцеле II и III степени после его хирургической коррекции (основная группа) и 30 подросткам без варикоцеле (группа сравнения). Генетические аномалии определяли подросткам в возрасте 14-17 лет, в 17 лет всем проведено исследование спермограммы для оценки сперматогенеза.

Все подростки дали добровольное информированное согласие на участие в обследовании.

Хромосомный материал получен из цельной периферической крови, забранной в пробирку с гепарином. Цитогенетический анализ выполнен в соответствии со стандартной методикой — постановка и обработка культуры лимфоцитов, окраска препаратов и оценка кариотипа [17]. Хромосомные препараты исследовали с использованием масляной иммерсии на микроскопе «OLYMPUS». В метафазной пластинке оценивали общее количество хромосом; по морфологическим характеристикам и дифференциальной окраске проводили индивидуальную идентификацию хромосом. Полученные хромосомы сопоставляли с вариантами нормального кариотипа, приведенными в атласе «Хромосомы человека» [18]. Хромосомы обозначены в соответствии с Парижской номенклатурой хромосом 1985 г. [17].

Исследование делеций локусов AZF и гена CFTR выполнялось методом полимеразной цепной реакции (режим реального времени) с использованием прибора «ДТ-Прайм». Выделение ДНК из цельной периферической крови проводилось с применением диагностических наборов «Рапид-генетика» производства ООО «ДНК-Технология» в соответствии с инструкцией. Исследование локуса AZF проводилось на диагностическом наборе «Генетика наследственных заболеваний. Делеции локуса AZF» («ДНК-Технология»), позволяющем выявить делеции следующих маркеров: sY84, sY86, sY127, sY134, sY142, sY242, sY254, sY255, sY615, sY1125, sY1197, sY1206, sY1291.

Изучение гена CFTR проводилось с использованием набора «Муковисцидоз скрин» («ДНК-Технология»), включающем в себя 8 точек: CFTR\_F 508del, CFTR\_E92k, CFTR\_N1303k, CFTR\_w1282x, CFTR\_214delT, CFTR\_1677delTA, CFTR\_dele2,3(21kb), CFTR\_3849kbC>T.

При исследовании спермограммы определяли следующие показатели: объем эякулята, концентрацию и количество сперматозоидов, цвет, pH, вязкость, наличие агглютинации и агрегации, подвижность, жизнеспособность и морфологию сперматозоидов. Полученные результаты оценивали в соответствии с критериями руководства ВОЗ по проведению исследования и оценке эякулята человека, пятое издание 2010 года. [19].

Для выполнения статистического анализа применен пакет прикладных программ Statistica 10. Проведена предварительная оценка нормального распределения для полученных данных. Качественные показатели оценены с помощью критерия  $\chi^2$ , количественные показатели отображены в виде арифметических значений и стандартных отклонений ( $M \pm SD$ ). Критерий Стьюдента и величина доверительного интервала применялись для определения достоверности различий между группами, при критическом уровне значимости  $p < 0,05$  результаты считали статистически значимыми.

**Результаты**

При оценке кариотипа у подростков с варикоцеле в 1 случае (1%) выявлено укорочение длинного плеча Y-хромосомы – кариотип 46, XYq-. Исследование локуса AZF позволило диагностировать у трех человек из основной группы (3%) делецию sY1291 и у одного человека (1%) диагностирована делеция в гене CFTR, Nmdel F508.

Все обследуемые из группы сравнения имеют нормальный мужской кариотип 46, XY, делеции в локусе AZF и мутации в гене CFTR не выявлены.

Результаты исследования эякулята у подростков обеих групп представлены в таблице 1.

Таблица 1

Показатели спермограммы у подростков основной группы и группы сравнения  
Table 1  
Spermogram parameters in adolescents of the main group and comparison group

Показатель/ Index	Основная группа, n=100/ Main group, n=100	Группа сравнения, n=30/ Comparison group, n=30	p
Объем эякулята, мл (1,5 и более)/ Ejaculate volume, ml (1.5 and more)	2,39±1,25	2,24±1,05	p≤0,905
Концентрация сперматозоидов, млн/мл (15,00 и более)/ Spermatozoa concentration, mln/ml (15.00 and more)	73,66±50,01	83,46±32,92	p≤0,212
Общее количество сперматозоидов, млн/ Total number of spermatozoa, million	182,20±166,61	182,50±107,38	p≤0,990
Кислотность, pH (7,2 и более)/ Acidity, pH (7.2 and more)	8,7±0,7	8,1±0	p≤0,393
Вязкость/ Viscosity	0,84±1,12	0,75±1,05	p≤0,682
Подвижность/ Mobility			
Категория «А», быстрое поступательное/ Category "A", fast forward	17,12±10,98	21,8±13,69	p≤0,089
Категория «В», медленное поступательное/ Category "B", slow progressive	29,10±12,21	26,43±10,14	p≤0,230
Категория «А+В», прогрессивная подвижность (32,0- 100,0)/ Category "A + B", progressive mobility (32.0-100.0)	46,02±19,73	48,23±15,89	p≤0,529
Категория «С», непоступательное/ Category "C", non-progressive	17,62±10,58	21,27±5,71	p≤0,015
Категория «А+В+С», общая подвижность (40,0-100,0)/ Category "A + B + C", general mobility (40.0-100.0)	63,74±22,74	69,50±16,52	p≤0,129
Категория «D», неподвижные/ Category "D", fixed	35,16±22,16	30,50±16,52	p≤0,216
Морфология/ Morphology			
Клетки сперматогенеза/ Spermatozoa cells	0,47±0,82	0,67±0,80	p≤0,241
Нормальные сперматозоиды/ normal sperm	14,20±7,97	14,67±6,44	p≤0,691
Юные сперматозоиды/ Young sperm	0	0	0
Старые сперматозоиды/ old sperm	0	0	0
Дефект головки/ Head defect	57,83±12,10	52,20±8,49	p≤0,004
Дефект шейки/ Neck defect	17,41±6,14	20,10±5,76	p≤0,028
Дефект жгутика/ flagellum defect	9,47±4,67	12,4±6,04	p≤0,015

Примечание: p — статистически значимые различия (p<0,05).

Note: p — statistically significant differences (p<0.05).

Как показало исследование, основная часть показателей спермограммы у подростков обеих групп не выходит за пределы референтного интервала. Более высокие показатели объема эякулята, кислотности и вязкости зафиксированы у подростков основной группы, а в группе сравнения выше показатель концентрации сперматозоидов, но различия статистически не значимы.

У здоровых подростков выявлен более высокий показатель быстрого поступательного движения сперматозоидов (категория «А»), а у подростков с варикоцеле выше показатель медленного поступательного движения сперматозоидов (категория «В»), но статистически значимой разницы



не установлено. Статистически значимо более высокий показатель непоступательного движения сперматозоидов (категория «С») установлен у подростков группы сравнения. У подростков обеих групп статистически значимо не различаются показатели общей подвижности сперматозоидов (категория «А+В+С») и неподвижных сперматозоидов (категория «D»). Частота встречаемости морфологических дефектов в головках, шейках и жгутиках сперматозоидов не превышает допустимых значений, но у подростков с варикоцеле дефекты головок сперматозоидов выявлены статистически значимо чаще.

Варианты заключений, которые могут иметь комбинированный характер, представлены в таблице 2.

Таблица 2  
Варианты заключений спермограмм у подростков основной группы и группы сравнения  
и частота их встречаемости  
Table 2  
Options for the conclusions of spermograms in adolescents of the main group and the comparison  
group and the frequency of their occurrence

Заключение/ Conclusion	Основная группа, n=100/ Main group, n=100	Группа сравнения, n=30/ Comparison group, n=30	p
Нормозооспермия/ Normozoospermia	52 (52 %)	19 (63,3 %)	$p \leq 0,266$
Астенозооспермия/ Asthenozoospermia	24 (24 %)	2 (6,7 %)	$p \leq 0,040$
Олигоспермия/ Oligospermia	24 (24 %)	9 (30 %)	$p \leq 0,672$
Тератозооспермия/ Teratozoospermia	1 (1 %)	0 (0 %)	$p \leq 1,000$
Вискозипатия/ Viscosity	13 (13 %)	3 (10 %)	$p \leq 1,000$

Примечание: p — статистически значимые различия ( $p \leq 0,05$ ), выявления нескольких патологических признаков у одного и того же подростка, общее количество наблюдений не соответствует 100%.

Note: p — statistically significant differences ( $p < 0.05$ ), detection of several pathological signs in the same adolescent, the total number of observations does not correspond to 100%.

У подростков основной группы статистически значимо чаще диагностирована астенозооспермия (были установлены более низкие показатели быстрого поступательного движения и общей подвижности сперматозоидов). Лидирующее место среди всех полученных заключений занимает нормозооспермия (52% в основной группе и 63,3% в группе сравнения). Все остальные заключения с одинаковой частотой встречаются у подростков обеих групп. Ни в одной группе не диагностированы олигозооспермия или азооспермия, лишь в 1 (1 %) случае зафиксирована тератозооспермия в основной группе.

### Обсуждение

У подростков с варикоцеле суммарно выявлено пять случаев (5%) генетических изменений, которые потенциально могут быть причиной бесплодия.

Как показали результаты исследования спермограмм у подростков обеих групп наиболее часто диагностирована нормозооспермия, в том числе у пациентов основной группы с выявленными делециями в локусе AZF и в гене CFTR, что свидетельствует об активном сперматогенезе в пубертатный период даже в условиях варикоцеле.

Выявленные случаи астенозооспермии не сопровождаются морфологическими изменениями жгутиков, и, вероятно, обусловлены действием окислительного стресса, развивающегося в результате гипертермии, ишемии и гипоксии тестикулярной ткани при варикоцеле [20, 21]. Для сперматогенеза оптимальной является температура на 2,5 °C ниже, чем температура тела, т.к. сперматозоиды чувствительны к тепловому стрессу, поскольку не подвергались ему внутриутробно в отличие от клеток Сертоли и Клеток Лейдига [22]. Повышение температуры мошонки при нарушении кровообращения и гипоксии при варикоцеле приводит к накоплению метаболитов, производящих в избытке активные формы кислорода [22, 23, 24]. Мишенью для активных форм кислорода становятся ответственные за подвижность сперматозоидов митохондрии, не имеющие достаточной антиок-

сидантной защиты. При этом повреждения митохондрий не являются необратимыми, устранение негативного воздействия этих факторов приведет к восстановлению подвижности сперматозоидов последующих циклах сперматогенеза.

При диагностированных олигоспермии и вискозипатии эякулята не зафиксировано отклонений в других параметрах спермограммы, что может свидетельствовать о еще не установившейся функции вспомогательных желез в пубертатном периоде у подростков. Единственный случай тератозооспермии, установленный у подростка основной группы, не был связан с наличием отклонений в исследуемых генах и требует детальной диагностики вызвавших ее причин.

Результаты исследования продемонстрировали отсутствие у подростков с варикоцеле характерных патологических изменений в спермограмме, таких как олигозооспермия, азооспермия, тератозооспермия, обусловленных мутациями генов, ответственных за сперматогенез, корреляционных связей генетических аномалий с нарушениями спермограммы не выявлено. Для подростков, у которых были выявлены генетические мутации, остается риск наследования этих мутаций их детьми мужского пола.

## Выводы

1. Частота выявляемости генетических факторов бесплодия у подростков с варикоцеле не превышает 5%.
2. Выявленные генетические варианты в группах обследованных подростков не привели к нарушению сперматогенеза, что позволяет считать вклад генетических причин в нарушение репродуктивной функции при варикоцеле несущественным.

*Работа выполнена в рамках госзадания ИИФ УрО РАН (тема №122020900136-4)*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Сулима А.Н., Литвинов В.В., Клименко П.М., Старовойтов Э.Л., Колесников И.О. Особенности мужской инфертильности как единственного фактора бесплодия супружеской пары в клинике ВРТ. / Экспериментальная и клиническая урология. 2019, №4, 68-73 с. doi: 10.29188/2222-8543-2019-11-4-68-73
2. Ширшов В.Н. Современное состояние проблемы мужского бесплодия: обзор клинических рекомендаций европейской ассоциации урологов. / Клиническая практика. 2016, №1, 39-49 с.
3. Колесникова Л.И., Колесников С.И., Курашова Н.А., Баирова Т.А. Причины и факторы риска мужской инфертильности. / Вестник РАМН. 2015, №5, 579-584 с. doi: 10.15690/vramn.v70.i1445.
4. Шмидт А.А., Замятин С.А., Гончар И.С., Коровин А.Е. Факторы риска развития мужской инфертильности. / Клиническая патофизиология. 2019, №4, 56-60 с.
5. Havrylyuk A., Chopyak V., Boyko Ya., Kril I., Kurpysz M. Cytokines in the blood and semen of infertile patients. Cent Eur J Immunol. 2015, Vol. 40(3) pp. 337–344. doi: 10.5114/ceji.2015.54596
6. Hassanin A.M., Ahmed H.H., Kaddah A.N. A Global View of the Pathophysiology of Varicocele. Andrology. 2018, Vol. 6(5), pp. 654-661. doi: 10.1111/andr.12511
7. Hajipour E., Mashayekhi F.J., Mosayebi G., Baazm M., Zendedel A. Resveratrol decreases apoptosis and NLRP3 complex expressions in experimental varicocele rat model. Iran J Basic Med Sci. 2018, Vol. 21(2), pp. 225-229. doi: 10.22038/IJBMS.2018.21943.5625.
8. Tatem A. J., Brannigan R. E. The role of microsurgical varicocelectomy in treating male infertility. Transl Androl Urol. 2017, Vol. 6(4), pp. 722-729. doi: 10.21037/tau.2017.07.16.
9. Наконечный И.А., Гаврилюк А.М., Наконечный А.И., Чопяк В.В., Куприш М.М. Иммунопатогенетические прогностические факторы фертильного потенциала у мужчин с левосторонним варикоцеле. / Новости хирургии. 2019, №6, 662-673 с. doi: 10.18484/2305-0047.2019.6.662
10. Barratt C.L.R., Bjoerndahl L., De Longe C.J., Lamb D.J., Osorio Martini F. et al. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and research opportunities. Hum Reprod Update. 2017, Vol. 23(6), pp. 660-680. doi: 10.1093/humupd/dmx021
11. Михайленко Д.С., Соболев И.Ю., Ефремов Е.А., Аполихин О.И., Танас А.С., Алексеев Б.Я., Немцова М.В. Генетически обусловленные формы бесплодия у мужчин: основные характеристики

- и практические аспекты лабораторной диагностики. / Экспериментальная и клиническая урология. 2020, №1, 96-104 с. doi: 10.29188/2222-8543-2020-12-1-96-104
12. Kamiński P., Baszyński J., Jerzak I., Kavanagh B. P., Nowacka-Chiari E., Polanin M., et al. External and Genetic Conditions Determining Male Infertility. *Int J Mol Sci.* 2020, Vol. 21(15): 5274. doi: 10.3390/ijms21155274
13. Esteves S.C. Novel concepts in male factor infertility: clinical and laboratory perspectives. *J Assist Reprod Genet.* 2016, Vol. 33(10), pp. 1319-1335.
14. Liu X.G., Hu H.Y., Guo Y.H., Sun Y.P. Correlation between Y chromosome microdeletion and male infertility. *Genet Mol Rec.* 2016, Vol. 15(2), :gmr.15028426. doi: 10.4238/gmr.15028426
15. Черных В.Б. AZF делеции – частая генетическая причина бесплодия у мужчин: современное состояние проблемы. / Проблемы репродукции. 2009, №1, 10-15 с.
16. Репина С.А., Красовский С.А., Шмарина Г.В., Штаут М.И., Жекайте Е.К., Воронкова А.Ю., и др. Состояние репродуктивной системы и алгоритм решения вопроса деторождения у мужчин с муковисцидозом. / Альманах клинической медицины. 2019, Т.47, №1, 26-37 с. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-001
17. Кулешов Н.П. Современные методы в клинической цитогенетике Современные проблемы в цитогенетике: учебно-методическое пособие. / М.: Наука. 1991, 91-146 с.
18. Захаров А.Ф., Бенюш В.А., Кулешов Н.П. Хромосомы человека: атлас. / М.: Медицина. 1982, 236 с.
19. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. Geneva, Switzerland: WHO Press. 2010, 272 p.
20. Рыжков А.И., Шорманов И.С., Соколова С.Ю. Фрагментация ДНК сперматозоидов. Есть ли связь с основными параметрами спермы и возрастом? Экспериментальная и клиническая урология. 2020, №4, 58-64 с. doi: 10.29188/2222-8543-2020-13-4-58-64
21. Agarwal A., Rana M., Qiu E., et al. Role of Oxidative Stress, Infection and Inflammation in Male Infertility. *Andrologia.* 2018, Vol. 50, No 11. :e13126. doi: 10.1111/and.13126.
22. Cho C.L., Esteves S.C., Agarwal A. Novel insights into the pathophysiology of varicocele and its association with reactive oxygen species and sperm DNA fragmentation. *Asian J Androl.* 2016, Vol.18, No. 2, pp. 186-93. doi: 10.4103/1008-682X.170441.
23. 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, Vol.47, No.10, pp. 1175-82. doi: 10.1111/and.12400.
24. Nguyen T.T. Trieu T.S., Tran T.O., et.al. Evaluation of sperm DNA fragmentation index, Zinc concentration and seminal parameters from infertile men with varicocele. *Andrologia.* 2019, Vol.51, No.2.:e13184. doi: 10.1111/and.13184.

#### Авторы

Пичугова Светлана Владимировна

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук

К.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления

Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Клинико-диагностический центр город Екатеринбург»

Заведующая лабораторией электронной микроскопии

ekb-lem@mail.ru

Екатеринбург, Российская Федерация

Рыбина Ирина Владимировна

Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Клинико-диагностический центр город Екатеринбург»

К.б.н., заведующая лабораторией клинической генетики

rybina-iv@mail.ru

Екатеринбург, Российская Федерация

Комарова Светлана Юрьевна  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

К.м.н., доцент кафедры детской хирургии  
Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Детская городская клиническая больница № 9 город Екатеринбург, г. Екатеринбург, Российская Федерация  
детский уролог  
urokom@yandex.ru  
Екатеринбург, Российская Федерация

Черешнев Валерий Александрович  
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Российская Федерация

Академик РАН, д.м.н., профессор, главный научный руководитель  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Заведующий кафедрой иммунологии  
v.chereshnev@mail.ru  
Пермь, Российская Федерация

*S.V. Pichugova<sup>1,4</sup>, I.V. Rybina<sup>4</sup>, S.Yu. Komarova<sup>2,3</sup>, V.A. Chereshnev<sup>1,5</sup>*

## THE ROLE OF GENETIC FACTORS IN REPRODUCTIVE DYSFUNCTION IN ADOLESCENTS WITH VARICOCELE

<sup>1</sup> Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation;

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russian <sup>3</sup>

<sup>3</sup> State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region «Children's City Clinical Hospital No. 9 Yekaterinburg», Yekaterinburg, Russian Federation;

<sup>4</sup> State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region «Clinical and Diagnostic Center Yekaterinburg», Yekaterinburg, Russian Federation;

<sup>5</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Perm, Russian Federation

**Abstract.** In the pathogenesis of male infertility, up to 30% of cases can be attributed to the role of genetic factors and cause both minor changes in spermatogenesis and absolute dysfunction of the gonads. With varicocele under conditions of testicular ischemia and hypoxia, the expression of various genes responsible for spermatogenesis can be modified. **Target.** To assess the contribution of genetic factors to the risk of reproductive dysfunction in adolescents with varicocele. **Materials and methods.** Adolescents with varicocele underwent karyotype analysis, study of deletions of the AZF and CFTR gene loci, and spermogram evaluation. **Results.** When evaluating the karyotype in adolescents with varicocele, shortening of the long arm of the Y chromosome was detected in 1 case (1%), a study of the AZF locus in three people from the main group (3%) revealed a deletion of sY1291, one person (1%) was diagnosed with a deletion in CFTR gene - Nmdel F508. In the study of spermogram, normozoospermia (52%) was most often diagnosed in adolescents with varicocele, and asthenozoospermia (24%) was diagnosed as pathological changes. **Conclusions.** 1. The frequency of detection of genetic factors of infertility in adolescents with



varicocele does not exceed 5%. 2. The identified genetic variants in the groups of adolescents examined did not lead to impaired spermatogenesis, which allows us to consider the contribution of genetic causes to reproductive dysfunction in varicocele as insignificant.

**Keywords:** varicocele, adolescents, genetic factors, spermatogenesis

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Svetlana V. Pichugova

ekb-lem@mail.ru

Received 08.09.2023

For citation:

Pichugova S.V., Rybina I.V., Komarova S.Yu., Chereshev V.A. The role of genetic factors in reproductive dysfunction in adolescents with varicocele. [Online] *Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science*. 2023, Vol. 20, no. 3, pp. 53–63. DOI: 10.22138/2500-0918-2023-20-3-53-63 (In Russ)

## REFERENCES

1. Sulima A.N., Litvinov V.V., Klimenko P.M., Starovojtov E.L., Kolesnikov I.O. Features of male infertility as the only factor of infertility of a married couple in the ART clinic. 2019, no. 4, pp. 68-73. doi: 10.29188/2222-8543-2019-11-4-68-73 [In Russ.].
2. Shirshov V.N. The current state of the problem of male infertility: a review of the clinical guidelines of the European Association of Urology. *Clinical practice. [Klinicheskaya praktika]*. 2016, no.1, pp. 39-49. [In Russ.].
3. Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I., Kurashova N.A., Bairova T.A. Causes and risk factors of male infertility. *Bulletin of RAMN. [Vestnik RAMN]*. 2015, no. 5, pp. 579-584. doi: 10.15690/vramn.v70.i1445. [In Russ.].
4. Shmidt A.A., Zamyatin S.A., Gonchar I.S., Korovin A.E. Risk factors for the development of male infertility. 2019, no. 4, pp. 56-60. [In Russ.].
5. Havrylyuk A., Chopyak V., Boyko Ya., Kril I., Kurpysz M. Cytokines in the blood and semen of infertile patients. *Cent Eur J Immunol*. 2015, Vol. 40(3) pp. 337–344. doi: 10.5114/ceji.2015.54596
6. Hassanin A.M., Ahmed H.H., Kaddah A.N. A Global View of the Pathophysiology of Varicocele. *Andrology*. 2018, Vol. 6(5), pp. 654-661. doi: 10.1111/andr.12511
7. Hajipour E., Mashayekhi F.J., Mosayebi G., Baazm M., Zendedel A. Resveratrol decreases apoptosis and NLRP3 complex expressions in experimental varicocele rat model. *Iran J Basic Med Sci*. 2018, Vol. 21(2), pp. 225-229. doi: 10.22038/IJBMS.2018.21943.5625
8. Tatem A. J., Brannigan R. E. The role of microsurgical varicocelectomy in treating male infertility. *Transl Androl Urol*. 2017, Vol. 6(4), pp. 722-729. doi: 10.21037/tau.2017.07.16
9. Nakonechnyj I.A., Gavrilyuk A.M., Nakonechnyj A.I., Chopyak V.V., Kuprish M.M. Immunopathogenetic prognostic factors of fertility potential in men with left-sided varicocele. *News of surgery. [Novosti hirurgii]*. 2019, no. 6, pp. 662-673. doi: 10.18484/2305-0047.2019.6.662 [In Russ.].
10. Barratt C.L.R., Bjorndahl L., De Longe C.J., Lamb D.J., Osorio Martini F. et al. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and research opportunities. *Hum Reprod Update*. 2017, Vol. 23(6), pp. 660-680. doi: 10.1093/humupd/dmx021
11. Mihajlenko D.S., Sobol' I.YU., Efremov E.A., Apolihin O.I., Tanas A.S., Alekseev B.YA., Nemcova M.V. Genetically determined forms of infertility in men: main characteristics and practical aspects of laboratory diagnostics. *Experimental and clinical urology. [Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya]*. 2020, no. 1, pp. 96-104. doi: 10.29188/2222-8543-2020-12-1-96-104 [In Russ.].
12. Kamiński P., Baszyński J., Jerzak I., Kavanagh B. P., Nowacka-Chiari E., Polanin M., et al. External and Genetic Conditions Determining Male Infertility. *Int J Mol Sci*. 2020, Vol. 21(15): 5274. doi: 10.3390/ijms21155274
13. Esteves S.C. Novel concepts in male factor infertility: clinical and laboratory perspectives. *J Assist*

Reprod Genet. 2016, Vol. 33(10), pp. 1319-1335.

14. Liu X.G., Hu H.Y., Guo Y.H., Sun Y.P. Correlation between Y chromosome microdeletion and male infertility. *Genet Mol Rec.* 2016, Vol. 15(2):gmr.15028426. doi: 10.4238/gmr.15028426

15. CHernyh V.B. AZF deletions are a common genetic cause of male infertility: the current state of the problem. *Reproduction problems. [Problemy reprodukcii].* 2009, no. 1, pp. 10-15. [In Russ.].

16. Repina S.A., Krasovskij S.A., SHmarina G.V., SHtaut M.I., ZHekajte E.K., Voronkova A.YU., et al. The state of the reproductive system and the algorithm for resolving the issue of childbearing in men with cystic fibrosis. *Almanac of Clinical Medicine. [Al'manah klinicheskoy mediciny].* 2019, Vol.47, no. 1, pp. 26-37. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-001 [In Russ.].

17. Kuleshov N.P. Modern methods in clinical cytogenetics *Modern problems in cytogenetics: teaching aid.* M.: Science. [M.: Nauka]. 1991, 91-146 p. [In Russ.].

18. Zaharov A.F., Benyush V.A., Kuleshov N.P. *Human chromosomes: atlas.* M.: Medicine. [M.: Medicina]. 1982, 236 p. [In Russ.].

19. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. Geneva, Switzerland: WHO Press. 2010, 272 p.

20. Ryzhkov A.I., SHormanov I.S., Sokolova S.YU. Sperm DNA fragmentation. Is there a connection with the main parameters of sperm and age? *Experimental and clinical urology. [Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya].* 2020, no. 4, pp. 58-64. doi: 10.29188/2222-8543-2020-13-4-58-64 [In Russ.].

21. Agarwal A., Rana M., Qiu E., et al. Role of Oxidative Stress, Infection and Inflammation in Male Infertility. *Andrologia.* 2018, Vol. 50, No 11. :e13126. doi: 10.1111/and.13126.

22. Cho C.L., Esteves S.C., Agarwal A. Novel insights into the pathophysiology of varicocele and its association with reactive oxygen species and sperm DNA fragmentation. *Asian J Androl.* 2016, Vol.18, No. 2, pp. 186-93. doi: 10.4103/1008-682X.170441.

23. 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, Vol.47, No.10, pp. 1175-82. doi: 10.1111/and.12400.

24. Nguyen T.T. Trieu T.S., Tran T.O., et al. Evaluation of sperm DNA fragmentation index, Zinc concentration and seminal parameters from infertile men with varicocele. *Andrologia.* 2019, Vol.51, No.2.:e13184. doi: 10.1111/and.13184.

#### Authors

Svetlana V. Pichugova

Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Inflammation Immunology

State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region "Clinical and Diagnostic Center Yekaterinburg

Head of the laboratory of electron microscopy

ekb-lem@mail.ru

Yekaterinburg, Russian Federation

Irina V. Rybina

State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region "Clinical and Diagnostic Center Yekaterinburg", Yekaterinburg, Russian Federation

PhD, Head of the Laboratory of Clinical Genetics

rybina-iv@mail.ru

Yekaterinburg, Russian Federation

Svetlana Yu. Komarova

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatric Surgery

State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region «Children's City Clinical Hospital No. 9 Yekaterinburg»

Children's urologist  
urokom@yandex.ru  
Yekaterinburg, Russian Federation

Valery A. Chereshnev  
Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences  
Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief  
Scientific Officer  
Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Perm State Medical University  
named after Academician E.A. Wagner» of the Ministry of Health of the Russian Federation  
Head of the Department of Immunology  
v.chereshnev@mail.ru  
Perm, Russian Federation