

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

## **ВЛИЯНИЕ СТЕПЕНИ ПРОГРЕССИИ ВАРИКОЦЕЛЕ НА РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ПОДРОСТКОВ**

<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 город Екатеринбург, 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.** Основными патогенетическими механизмами ухудшения репродуктивной функции при варикоцеле в условиях гипертермии, ишемии и гипоксии тестикулярной ткани рассматриваются нарушение эндокринной функции яичек в результате альтерации клеток Лейдига, развитие аутоиммунной формы бесплодия из-за повреждения клеток Сертоли и гематотестикулярного барьера, поражение герминативного эпителия семенных канальцев может привести к нарушению сперматогенеза. Вопрос о влиянии степени прогрессии варикоцеле на выраженность тестикулярной дисфункции до конца не изучен. **Цель исследования.** Оценить влияние степени прогрессии варикоцеле на репродуктивное здоровье подростков с 14 до 17 лет. **Материалы и методы.** Подросткам с II и III степенью варикоцеле после лапароскопической варикоцелэктомии с 14 до 17 лет ежегодно однократно выполнялось определение в сыворотке крови антиспермальных антител (АСАТ) и гормонов: фолликулостимулирующего гомона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), тестостерона, эстрадиола. По достижении обследуемыми возраста 17 лет проведено исследование спермограммы. **Результаты и обсуждение.** За период наблюдения уровни всех исследуемых гормонов, за исключением эстрадиола, находились в пределах референтного интервала, а их динамика отражает активный пубертатный период. Мониторинг уровня АСАТ позволил установить его нарастание, но значения не превышали диагностически значимых величин. Исследование спермограммы показало, что значения всех параметров находятся в пределах референтного интервала. Полученные результаты исследования были сопоставлены и оценены в зависимости от степени прогрессии варикоцеле. В уровнях гормонов и АСАТ статистически значимой разницы между подгруппами не выявлено. В показателях спермограммы у пациентов с III степенью варикоцеле определены статистически значимо более низкие показатели концентрации и общего количества сперматозоидов, в целом критического нарушения сперматогенеза не зафиксировано. **Заключение.** Проведенное исследование по оценке влияния степени прогрессии варикоцеле на показатели, отражающие состояние репродуктивной функции подростков, позволили установить, что по сравнению с II степенью варикоцеле при III степени варикоцеле статистически значимо более низкие значения определены только для таких показателей, как концентрация сперматозоидов ( $84,96 \pm 55,68$  и  $62,80 \pm 41,60$ ;  $p \leq 0,025$ ) и общее количество сперматозоидов ( $221,07 \pm 171,89$  и  $144,85 \pm 153,93$ ;  $p \leq 0,021$ ). При этом наиболее часто у всех подростков в этот период диагностирована нормозооспермия. Частота встречаемости такого заключения составила 65,3% случаев при II степени варикоцеле и 39,21% случаев при III степени варикоцеле, у подростков без варикоцеле — 63,3%. Во всех остальных исследуемых параметрах статистически значимых различий в зависимости от степени варикоцеле не установлено. Показатели всех определяемых параметров, в том числе и спермограммы, находились в

пределах возрастных референтных интервалов и не зафиксировано их диагностически значимого отклонения. В соответствии с полученными данными можно предположить, что степень прогрессии варикоцеле у подростков не оказывает неблагоприятного влияния на эндокринную функцию яичка, гематотестикулярный барьер и сперматогенез в возрастной период с 14 до 17 лет.

**Ключевые слова:** варикоцеле, степень прогрессии варикоцеле, подростки, бесплодие

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., Беляева С.В., Рыбина И.В., Комарова С.Ю., Черешнев В.А. Влияние степени прогрессии варикоцеле на репродуктивное здоровье подростков. [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2023, Том 20, № 3, с. 64–78, DOI: 10.22138/2500-0918-2023-20-3-64-78

Одной из современных глобальных проблем здравоохранения во всем мире является бесплодие, где на долю мужской инфертильности приходится до 50-70% случаев [1, 2]. Неуклонное снижение фертильного потенциала мужчин связывают с прогрессивным нарастанием количества мальчиков, имеющих различные виды патологии репродуктивной системы [3, 4, 5]. Варикоцеле, представляющее собой аномальное расширение вен семенного канатика, считается одной из основных причин мужского бесплодия и наиболее часто диагностируется в подростковом возрасте [6, 7, 8, 9]. Клиническая симптоматика варикоцеле и выраженность ее проявлений обусловлены изменением морфологии тестикулярных вен, на основании чего и устанавливается степень прогрессии варикоцеле. Ухудшение внутритестикулярного кровотока по модифицированным венам приводит к патологическим изменениям ткани яичка в результате развивающихся гипертермии, ишемии и гипоксии [10, 11, 12, 13]. Основными патогенетическими механизмами ухудшения репродуктивной функции в таких условиях рассматриваются нарушение эндокринной функции яичек в результате альтерации клеток Лейдига, развитие аутоиммунной формы бесплодия из-за повреждения клеток Сертоли и гематотестикулярного барьера, а травмирование герминативного эпителия семенных канальцев может привести к нарушению сперматогенеза [4, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23]. Логично предположить, что более высокая степень прогрессии варикоцеле оказывает более негативное влияние на ткань яичка и, соответственно, на репродуктивное здоровье подростков в целом. Тем не менее, вопрос о влиянии степени варикоцеле на выраженность тестикулярной дисфункции до конца не изучен.

### **Цель исследования**

Оценить влияние степени прогрессии варикоцеле на репродуктивное здоровье подростков с 14 до 17 лет.

### **Материалы и методы**

Обследовано 100 подростков с левосторонним варикоцеле, после лапароскопической варикоцелэктомии, которым на момент начала обследования было 14 лет. В зависимости от степени варикоцеле подростки были разделены на следующие подгруппы: 1 подгруппа — 49 подростков с варикоцеле II степени и 2 подгруппа — 51 подросток с III степенью варикоцеле. Группа сравнения сформирована из здоровых подростков в возрасте 14 лет в количестве 30 человек. Ежегодно с 14 до 17 лет всем подросткам выполняли определение уровня гормонов (ФСГ, ЛГ, тестостерона, эстрадиола) и АСАТ в сыворотке крови. По достижении подростками 17 лет выполнено исследование спермограммы. На участие в исследовании от подростков и их законных представителей получено добровольное согласие.

Определение степени варикоцеле выполняли физикально и сонографически. Критерии II степени

варикоцеле — при осмотре вены определялись визуально и пальпаторно с расширением при проведении пробы Вальсальвы, размеры и консистенция яичка не изменены, сонографически диаметр вен 2 мм и > у придатка и средней трети яичка. Критерии III степени варикоцеле — клинически определялось выраженное расширение вен лозовидного сплетения, уменьшение тургора и размеров яичка, диаметр вен 2 мм и > до нижнего полюса яичка, фазный кровоток, скорость более 6 см/с, проба Вальсальвы — усиление реверсного кровотока более 2 сек., большее прокрашивание вен яичка при ЦДК.

Концентрации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола и тестостерона измеряли в сыворотке крови с использованием диагностических наборов фирмы Siemens на автоматическом хемилюминесцентном анализаторе ADVIA Centaur XP (Siemens, Германия).

Методом количественного ИФА на сертифицированных диагностических наборах фирмы «Bioserv» (Германия) определяли концентрацию АСАТ Ig G в сыворотке крови. Положительным считали результат с концентрацией более 60 МЕ/мл, результат менее 60 МЕ/мл оценивали как нормальный. Оценку результатов исследования выполняли на фотометре «Multiscan Plus» фирмы «Labsystems» (Финляндия).

При исследовании спермограммы определяли объем эякулята, концентрацию и количество сперматозоидов, цвет, рН, вязкость, наличие агглютинации и агрегации, подвижность, жизнеспособность и морфологию сперматозоидов, которые оценивали в соответствии с критериями руководства ВОЗ по проведению исследования и оценке эякулята человека, пятое издание 2010 года [24].

Статистический анализ проводили с использованием прикладных компьютерных программ Statistica 10 – StatSoft Inc. Проведена ориентировочная оценка нормальности распределения ( $w$ -критерий Шапиро-Уилкса). Для получения статистической значимости качественных признаков применяли критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность и точного двустороннего критерия Фишера. Описание количественных показателей выполняли с использованием выборочной средней (среднее арифметическое значение) и стандартного отклонения, ошибки среднего и 95% доверительных интервалов средних значений, для оценки статистически значимых отличий между признаками с нормальным распределением применяли параметрический критерий Стьюдента ( $t$ ), с поправкой Бонферрони при множественном сравнении. Различия между группами считались достоверными при значении  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

Результаты оценки эндокринного профиля подростков в зависимости от степени варикоцеле представлены в таблице 1.

В уровнях исследуемых гормонов между подгруппами с II и III степенью варикоцеле основной группы статистически значимых различий не установлено, кроме уровня ФСГ, который статистически более высокий у подростков с II степенью варикоцеле относительно подростков с III степенью варикоцеле, но только в возрасте 17 лет. У здоровых подростков статистически значимо выше был уровень тестостерона, чем у подростков основной группы независимо от степени прогрессии варикоцеле и эта тенденция сохраняется в 14,15 и 16 лет для обеих групп и в 17 лет для подростков с III степенью варикоцеле. Статистически более высокий уровень ЛГ установлен у пациентов группы сравнения, чем при варикоцеле III степени во всех возрастных категориях, а для пациентов с II степенью варикоцеле такой показатель выявлен только в возрасте 17 лет. Уровень эстрадиола статистически значимо выше был определен в 15 лет у подростков группы сравнения относительно подростков с II степенью варикоцеле.

Результаты анализа динамики уровня АСАТ в сыворотке крови в зависимости от степени варикоцеле представлены в таблице 2.

Таблица 1

Показатели уровня гормонов у подростков основной группы в зависимости от степени варикоцеле и подростков группы сравнения за период с 14 до 17 лет

Table 1

Indicators of hormone levels in adolescents of the main group depending on the degree of varicocele and adolescents of the comparison group for the period from 14 to 17 years

Возраст / Age	Основная группа, II степень варикоцеле, n = 49 / main group, II degree varicocele, n=49	Основная группа, III степень варикоцеле, n = 51 / main group, III degree varicocele, n=51	Группа сравнения, n = 30 / comparison group, n=30	p
<b>ФСГ (1,60 – 8,70 МЕ/л) / FSH (1.60 – 8.70 IU/L)</b>				
14 лет /14 years	4,13±1,98	3,46±1,98	3,70±2,09	p <sup>1</sup> ≤0,093; p <sup>2</sup> ≤0,365; p <sup>3</sup> ≤0,612
15 лет /15 years	4,27±2,10	2,40±1,38	3,057±2,14	p <sup>1</sup> ≤0,102; p <sup>2</sup> ≤0,936; p <sup>3</sup> ≤0,190
16 лет /16 years	4,42±2,40	3,67±2,43	3,89±2,40	p <sup>1</sup> ≤0,122; p <sup>2</sup> ≤0,343; p <sup>3</sup> ≤0,693
17 лет /17 years	4,45±2,64	3,64±2,40	4,48±2,47	<b>p<sup>1</sup>≤0,011</b> ; p <sup>2</sup> ≤0,959; p <sup>3</sup> ≤0,140
<b>ЛГ (0,7 – 7,8 МЕ/л) / LH (0.7 – 7.8 IU/l)</b>				
14 лет /14 years	2,84±1,81	2,50±1,40	3,14±1,35	p <sup>1</sup> ≤0,302; p <sup>2</sup> ≤0,408; p <sup>3</sup> ≤0,049
15 лет /15 years	2,97±1,81	2,52±1,35	3,79±2,00	p <sup>1</sup> ≤0,165; p <sup>2</sup> ≤0,068; <b>p<sup>3</sup>≤0,002</b>
16 лет /16 years	3,07±1,87	2,65±1,34	3,53±1,19	p <sup>1</sup> ≤0,206; p <sup>2</sup> ≤0,190; <b>p<sup>3</sup>≤0,003</b>
17 лет /17 years	3,04±1,86	2,64±1,33	4,06±1,92	p <sup>1</sup> ≤0,228; <b>p<sup>2</sup>≤0,023</b> ; <b>p<sup>3</sup>≤0,006</b>
<b>Тестостерон (6,0 – 26,0 нмоль /л) / Testosterone (6.0 - 26.0 nmol / l)</b>				
14 лет /14 years	10,89±4,71	11,06±5,12	16,46±7,55	p <sup>1</sup> ≤0,863; <b>p<sup>2</sup>≤0,005</b> ; <b>p<sup>3</sup>≤0,005</b>
15 лет /15 years	14,05±5,96	13,89±5,60	22,38±10,41	p <sup>1</sup> ≤0,890; <b>p<sup>2</sup>≤0,001</b> ; <b>p<sup>3</sup>≤0,001</b>
16 лет /16 years	16,50±6,29	17,00±6,73	20,56±5,34	p <sup>1</sup> ≤0,701; <b>p<sup>2</sup>≤0,003</b> ; <b>p<sup>3</sup>≤0,010</b>
17 лет /17 years	19,72±8,83	19,64±7,25	23,25±8,46	p <sup>1</sup> ≤0,960; p <sup>2</sup> ≤0,080; p <sup>3</sup> ≤0,053
<b>Эстрадиол (0,00 – 146,10 пмоль/л) / Estradiol (0.00 - 146.10 pmol / l)</b>				
14 лет /14 years	147,38±67,91	151,48±65,39	134,88±56,68	p <sup>1</sup> ≤0,759; p <sup>2</sup> ≤0,380; p <sup>3</sup> ≤0,233
15 лет /15 years	159,37±73,20	164,73±64,69	190,89±56,62	p <sup>1</sup> ≤0,699; p <sup>2</sup> ≤0,035; p <sup>3</sup> ≤0,060
16 лет /16 years	162,58±65,75	173,64±67,63	163,92±50,64	p <sup>1</sup> ≤0,408; p <sup>2</sup> ≤0,919; p <sup>3</sup> ≤0,465
17 лет /17 years	172,79±70,08	175,79±71,20	165,08±42,96	p <sup>1</sup> ≤0,832; p <sup>2</sup> ≤0,546; p <sup>3</sup> ≤0,401

Примечание: p<sup>1</sup> – статистически значимые различия показателей между группами с II и III степенью варикоцеле (p≤0,05); p<sup>2</sup> – статистически значимые различия показателей между группами с II степенью варикоцеле и группой сравнения (p≤0,025); p<sup>3</sup> – статистически значимые различия показателей между группами с III степенью варикоцеле и группой сравнения (p≤0,025).

Note: p<sup>1</sup> – statistically significant differences in indicators between groups with II and III degree of varicocele (p≤0.05); p<sup>2</sup> – statistically significant differences between the groups with grade II varicocele and the comparison group (p≤0.025); p<sup>3</sup> – statistically significant differences between the groups with grade III varicocele and the comparison group (p≤0.025).

Как показало исследование, в уровне АСАТ у пациентов в идентичных возрастных группах при II и III степенях варикоцеле статистически значимых различий не установлено.

При сопоставлении уровней АСАТ в зависимости от степени прогрессии варикоцеле у пациентов в основной группе и пациентов группы сравнения статистически значимая разница зафиксирована в возрасте 14 лет — у подростков, имеющих II степень варикоцеле, уровень АСАТ оказался ниже, чем у подростков из группы сравнения. У обследуемых с варикоцеле III степени в возрасте 15 и 17 лет зафиксированы статистически значимо более высокие уровни АСАТ по сравнению с подростками группы сравнения того же возраста. В основной группе высокий уровень АСАТ обеспечен пациентами с III степенью варикоцеле.

Показатели уровня АСАТ в сыворотке крови у подростков основной группы в зависимости от степени варикоцеле и подростков группы сравнения

Table 2

Indicators of the level of ASAT in the blood serum of adolescents of the main group, depending on the degree of varicocele and adolescents of the comparison group

Возраст / Age	Основная группа, II степень варикоцеле, n = 49 / main group, II degree varicocele, n=49	Основная группа, III степень варикоцеле, n = 51 / main group, III degree varicocele, n=51	Группа сравнения, n = 30 / comparison group, n=30	p
	Уровень АСАТ в сыворотке крови (<60 Ед/мл) / Serum ASAT level (<60 U/ml)			
14 лет /14 years	10,05±4,75	11,13±7,88	15,24±13,58	p <sup>1</sup> ≤0,405; p <sup>2</sup> ≤0,047; p <sup>3</sup> ≤0,133
15 лет /15 years	23,99±11,32	23,32±9,41	28,50±9,41	p <sup>1</sup> ≤0,765; p <sup>2</sup> ≤0,060; p <sup>3</sup> ≤0,027
16 лет /16 years	26,05±8,99	29,67±11,51	29,18±8,27	p <sup>1</sup> ≤0,081; p <sup>2</sup> ≤0,117; p <sup>3</sup> ≤0,824
17 лет /17 years	29,09±11,23	31,58±11,31	26,51±7,35	p <sup>1</sup> ≤0,269; p <sup>2</sup> ≤0,218; <b>p<sup>3</sup>≤0,016</b>

Примечание: p<sup>1</sup> – статистически значимые различия показателей между группами с II и III степенью варикоцеле (p≤0,05); p<sup>2</sup> – статистически значимые различия показателей между группами с II степенью варикоцеле и группой сравнения (p≤0,025); p<sup>3</sup> – статистически значимые различия показателей между группами с III степенью варикоцеле и группой сравнения (p≤0,025).

Note: p<sup>1</sup> – statistically significant differences in indicators between groups with II and III degree of varicocele (p≤0.05); p<sup>2</sup> – statistically significant differences between the groups with grade II varicocele and the comparison group (p≤0.025); p<sup>3</sup> – statistically significant differences between the groups with grade III varicocele and the comparison group (p≤0.025).

Результаты сравнения спермограмм у подростков в зависимости от степени варикоцеле и подростков группы сравнения представлены в таблице 3.

Из приведенных данных видно, что значения показателей спермограммы укладываются в диапазон референтного интервала у всех подростков. У пациентов с III степенью варикоцеле, по сравнению с подростками с II степенью, установлены более низкие показатели концентрации и общего количества сперматозоидов (статистически значимые различия), прогрессивной и общей подвижности сперматозоидов, а также более высокие показатели поступательного движения сперматозоидов и количества неподвижных сперматозоидов (статистически незначимые различия). Для обеих подгрупп оказались сходными показатели морфологии сперматозоидов.

Относительно подростков без варикоцеле, при II степени варикоцеле статистически значимые различия установлены в более низком количестве сперматозоидов категории «С» и клеток сперматогенеза, а при III степени варикоцеле — более низкая концентрация сперматозоидов и уменьшенное количество сперматозоидов категории «А». У здоровых подростков статистически значимо реже выявляется дефект головки сперматозоидов, но чаще дефект шейки и жгутика по сравнению с подростками основной группы обеих степеней варикоцеле. При варикоцеле независимо от степени его прогрессии были зафиксированы более высокие показатели общей подвижности сперматозоидов и более низкое количество неподвижных сперматозоидов по сравнению с результатами подростков без варикоцеле, но без статистически значимой разницы. Концентрация сперматозоидов статистически значимо ниже у пациентов с III степенью варикоцеле, чем у пациентов с II степенью варикоцеле и у подростков группы сравнения.

Варианты заключений спермограммы и частота их встречаемости у обследуемых подростков представлены в таблице 4.

Таблица 3

Показатели спермограммы у подростков II и III степени варикоцеле, подростков группы сравнения

Table 3

Spermogram parameters in adolescents of II and III degrees of varicocele, adolescents of the comparison group

Показатель / Index	Подростки с варикоцеле II степени, n=49 / main group, II degree varicocele, n=49	Подростки с варикоцеле III степени, n=51 / main group, III degree varicocele, n=51	Подростки без варикоцеле, n=30 / comparison group, n=30	p
Объем эякулята, мл (1,5 и более) / Ejaculate volume, ml (1.5 and more)	2,65±1,17	2,14±1,28	2,24±1,05	p <sup>1</sup> ≤0,042; p <sup>2</sup> ≤0,119; p <sup>3</sup> ≤0,934
Концентрация сперматозоидов, млн/мл (15,00 и более) / Spermatozoa concentration, mln/ml (15.00 and more)	84,96±55,68	62,80±41,60	83,46±32,92	<b>p<sup>1</sup>≤0,025; p<sup>2</sup>≤0,880; p<sup>3</sup>≤0,015</b>
Общее количество сперматозоидов, млн / Total number of spermatozoa, million	221,07±171,89	144,85±153,93	182,50±107,38	<b>p<sup>1</sup>≤0,021; p<sup>2</sup>≤0,223; p<sup>3</sup>≤0,200</b>
Кислотность, pH (7,2 и более) / Acidity, pH (7.2 and more)	8,0±0,02	7,99±0,17	8,1±0	p <sup>1</sup> ≤0,782; p <sup>2</sup> ≤0,222; p <sup>3</sup> ≤0,201
Вязкость / Viscosity	1,04±1,39	0,65±0,76	0,75±1,05	p <sup>1</sup> ≤0,090; p <sup>2</sup> ≤0,296; p <sup>3</sup> ≤0,650
<b>Подвижность / Mobility</b>				
Категория «А», быстрое поступательное / Category "A", fast forward	18,73±9,88	15,57±11,83	21,8±13,69	p <sup>1</sup> ≤0,150; p <sup>2</sup> ≤0,288; <b>p<sup>3</sup>≤0,041</b>
Категория «В», медленное поступательное / Category "B", slow progressive	30,73±10,79	27,53±13,34	26,43±10,14	p <sup>1</sup> ≤0,765; p <sup>2</sup> ≤0,078; p <sup>3</sup> ≤0,677
Категория «А+В», прогрессивная подвижность (32,0- 100,0) / Category "A + B", progressive mobility (32.0-100.0)	49,06±18,22	43,10±20,84	48,23±15,89	p <sup>1</sup> ≤0,130; p <sup>2</sup> ≤0,834; p <sup>3</sup> ≤0,216
Категория «С», непоступательное / Category "C", non-progressive	16,69±10,33	18,57±10,85	21,27±5,71	p <sup>1</sup> ≤0,377; <b>p<sup>2</sup>≤0,013; p<sup>3</sup>≤0,216</b>
Категория «А+В+С», общая подвижность (40,0-100,0) / Category "A + B + C", general mobility (40.0-100.0)	65,96±21,42	61,61±23,95	69,50±16,52	p <sup>1</sup> ≤0,340; p <sup>2</sup> ≤0,341; p <sup>3</sup> ≤0,084
Категория «D», неподвижные / Category "D", fixed	31,80±19,81	38,39±23,95	30,50±16,52	p <sup>1</sup> ≤0,136; p <sup>2</sup> ≤0,754; p <sup>3</sup> ≤0,081
<b>Морфология / Morphology</b>				
Клетки сперматогенеза / Spermatogenesis cells	0,33±0,59	0,61±0,98	0,67±0,80	p <sup>1</sup> ≤0,085; p <sup>2</sup> ≤0,049; p <sup>3</sup> ≤0,770
Нормальные сперматозоиды / normal sperm	14,27±7,49	14,14±8,49	14,67±6,44	p <sup>1</sup> ≤0,935; p <sup>2</sup> ≤0,802; p <sup>3</sup> ≤0,752
Юные сперматозоиды / Young sperm	0	0	0	-
Старые сперматозоиды / old sperm	0	0	0	-
Дефект головки / Head defect	58,04±14,20	57,63±9,82	52,20±8,49	p <sup>1</sup> ≤0,867; <b>p<sup>2</sup>≤0,025; p<sup>3</sup>≤0,010</b>
Дефект шейки / Neck defect	16,45±5,67	18,33±6,49	20,10±5,76	p <sup>1</sup> < 0,126; <b>p<sup>2</sup>≤0,007; p<sup>3</sup>≤0,206</b>
Дефект жгутика / flagellum defect	8,84±5,54	10,08±3,62	12,4±6,04	p <sup>1</sup> ≤0,190; <b>p<sup>2</sup>≤0,010; p<sup>3</sup>≤0,051</b>

Примечание: p<sup>1</sup> — статистически значимые различия показателей между группами с II и III степенью варикоцеле (p≤0,05); p<sup>2</sup> — статистически значимые различия показателей между группами с II степенью варикоцеле и группой сравнения (p≤0,025); p<sup>3</sup> — статистически значимые различия показателей между группами с III степенью варикоцеле и группой сравнения (p≤0,025).

Note: p<sup>1</sup> — statistically significant differences in indicators between groups with II and III degree of varicocele (p≤0.05); p<sup>2</sup> — statistically significant differences between the groups with grade II varicocele and the comparison group (p≤0.025); p<sup>3</sup> — statistically significant differences between the groups with grade III varicocele and the comparison group (p≤0.025).

Варианты заключений спермограмм у подростков с варикоцеле II и III степени и без варикоцеле и частота их встречаемости

Table 4

Options for the conclusions of spermograms in adolescents with varicocele II and III degrees and without varicocele and the frequency of their occurrence

Варианты заключений / Conclusion Options	Подростки с варикоцеле II степени, n=49 / main group, II degree varicocele, n=49	Подростки с варикоцеле III степени, n=51 / main group, III degree varicocele, n=51	Подростки без варикоцеле, n=30 / comparison group, n=30	p
Нормозооспермия / Normozoospermia	32(65,30%)	20(39,21%)	19 (63,3%)	$p^1 \leq 0,008$ ; $p^2 \leq 0,857$ ; $p^3 \leq 0,033$
Астенозооспермия / Asthenozoospermia	10(20,40%)	14(27,45%)	2(6,7%)	$p^1 \leq 0,408$ ; $p^2 \leq 0,118$ ; $p^3 \leq 0,040$
Олигоспермия / Oligospermia	7(14,28%)	17(33,33%)	9(30%)	$p^1 \leq 0,046$ ; $p^2 \leq 0,110$ ; $p^3 \leq 0,949$
Тератозооспермия / Teratozoospermia	0(0%)	1(2%)	0(0%)	$p^1 \leq 1,000$ ; $p^2 \leq 1,000$ $p^3 \leq 1,000$
Вискозипатия / Viscosity	8(16,32%)	5(9,8%)	3 (10%)	$p^1 \leq 0,501$ ; $p^2 \leq 0,519$ ; $p^3 \leq 0,976$

Примечание:  $p^1$  — статистически значимые различия показателей между группами с II и III степенью варикоцеле ( $p \leq 0,05$ );  $p^2$  — статистически значимые различия показателей между группами с II степенью варикоцеле и группой сравнения ( $p \leq 0,025$ );  $p^3$  — статистически значимые различия показателей между группами с III степенью варикоцеле и группой сравнения ( $p \leq 0,025$ ).

Note:  $p^1$  — statistically significant differences in indicators between groups with II and III degree of varicocele ( $p \leq 0.05$ );  $p^2$  — statistically significant differences between the groups with grade II varicocele and the comparison group ( $p \leq 0.025$ );  $p^3$  — statistically significant differences between the groups with grade III varicocele and the comparison group ( $p \leq 0.025$ ).

У подростков с варикоцеле II степени статистически значимо чаще диагностирована нормозооспермия и реже олигоспермия по сравнению с подростками с варикоцеле III степени. У подростков с варикоцеле III степени при сравнении вариантов заключений здоровых подростков чаще диагностирована астенозооспермия. Между подростками с II степенью варикоцеле и подростками группы сравнения не установлено статистически значимых различий в частоте вариантов заключений спермограмм. Единственный выявленный случай тератозооспермии оказался у подростка с варикоцеле III степени.

### Обсуждение

За весь период наблюдения средние значения почти всех исследуемых гормонов находились в пределах референтных интервалов. Исключением стал эстрадиол, уровень которого сохранялся повышенным у подростков всех обследуемых групп из-за ароматизации тестостерона, активно синтезируемого в этом возрасте. В целом, динамика уровней гормонов отражает активный пубертатный период как у здоровых подростков, так и у подростков с варикоцеле. У подростков с варикоцеле независимо от степени прогрессии отмечается статистически значимо более низкий уровень тестостерона по сравнению с подростками группы сравнения (в 14 и 15 лет значение  $p \leq 0,005$  и  $p \leq 0,001$  соответственно для обеих степеней варикоцеле, в 16 лет —  $p \leq 0,003$  для II степени и  $p \leq 0,010$  для III степени варикоцеле). У подростков с III степенью варикоцеле за весь период наблюдения сохранялся статистически значимо более низкий уровень ЛГ относительно группы сравнения. Но при сопоставлении эндокринного профиля подростков в зависимости от степени прогрессии варикоцеле, различия в подгруппах установлено не было. Вероятно, что в активный пубертатный период ни наличие варикоцеле, ни степень его прогрессии не оказали негативного влияния на эндокринную функцию яичка.

Анализ уровня АСАТ на протяжении исследования позволил определить сходную динамику у

всех обследуемых подростков, характеризующуюся неуклонным нарастанием их уровня, но без превышения диагностически значимых величин у основного количества обследуемых. Такое изменение уровня АСАТ отражает происходящую в пубертатный период перестройку гематотестикулярного барьера, инициируемую повышением уровня тестостерона [25]. Происходит становление сперматогенеза, незрелые половые клетки дифференцируются в сперматозоиды, у которых появляется большое количество новых антигенов, стимулирующих иммунную систему [26, 27]. При этом различий в уровне АСАТ в зависимости от степени прогрессии варикоцеле не выявлено, что может свидетельствовать о сохранной функции гематотестикулярного барьера.

Исследование спермограммы также продемонстрировало, что значения всех параметров находятся в пределах референтного интервала как у здоровых подростков, так и у подростков с варикоцеле даже с учетом степени его прогрессии. Наиболее часто у всех подростков в этот период диагностирована нормозооспермия. Частота встречаемости такого заключения составила 65,3% случаев при II степени варикоцеле и 39,21% случаев при III степени варикоцеле, у подростков без варикоцеле – 63,3%. Случаи олигоспермии и вискозипатии эякулята не сопровождалась патологическими изменениями других параметров эякулята и связаны с еще неустановившейся функцией добавочных желез в подростковом возрасте. Из патологических изменений наиболее часто диагностирована астенозооспермия. Патологические изменения подвижности сперматозоидов зафиксированы в 20,4% случаев при II степени варикоцеле и в 27,45% случаев при III степени варикоцеле, у подростков без варикоцеле лишь в 6,7% случаев. Поскольку не установлено морфологических изменений жгутика, вероятно, наличие астенозооспермии обусловлено развитием окислительного стресса в условиях гипертермии, ишемии и гипоксии тестикулярной ткани при варикоцеле и повреждением наиболее уязвимых органелл — митохондрий, ответственных за подвижность сперматозоидов [28, 29, 30, 31, 32]. При сопоставлении показателей спермограммы в зависимости от степени прогрессии варикоцеле у подростков с III степенью варикоцеле установлены статистически значимо более низкие значения концентрации сперматозоидов ( $84,96 \pm 55,68$  и  $62,80 \pm 41,60$ ;  $p \leq 0,025$ ) и общего количества сперматозоидов ( $221,07 \pm 171,89$  и  $144,85 \pm 153,93$ ;  $p \leq 0,021$ ). Несмотря на то, что между группами с разной степенью варикоцеле в ряде показателей выявлены отличия, в том числе и статистически значимые, в целом критического нарушения сперматогенеза не зафиксировано, за исключением единственного случая тератозооспермии.

### Заключение

Проведенное исследование по оценке влияния степени прогрессии варикоцеле на показатели, отражающие состояние репродуктивной функции подростков, позволили установить, что по сравнению с II степенью варикоцеле при III степени варикоцеле статистически значимо более низкие значения определены только для таких показателей как концентрация сперматозоидов ( $84,96 \pm 55,68$  и  $62,80 \pm 41,60$ ;  $p \leq 0,025$ ), общее количество сперматозоидов ( $221,07 \pm 171,89$  и  $144,85 \pm 153,93$ ;  $p \leq 0,021$ ). При этом наиболее часто у всех подростков в этот период диагностирована нормозооспермия. Частота встречаемости такого заключения составила 65,3% случаев при II степени варикоцеле и 39,21% случаев при III степени варикоцеле, у подростков без варикоцеле — 63,3%. Во всех остальных исследуемых параметрах статистически значимых различий в зависимости от степени варикоцеле не установлено. Показатели всех определяемых параметров, в том числе и спермограммы, находились в пределах возрастных референтных интервалов и не зафиксировано их диагностически значимого отклонения. В соответствии с полученными данными можно предположить, что степень прогрессии варикоцеле у подростков не оказывает неблагоприятного влияния на эндокринную функцию яичка, гематотестикулярный барьер и сперматогенез в возрастной период с 14 до 17 лет.

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

### ЛИТЕРАТУРА

1. Кучеров, В.А., Кравцов Ю.А., Матвеев С.В. Возможности и перспективы интраоперационного исследования половых гормонов при варикоцеле. / Гинекология. 2018, № 5, 102-107 с. doi: 10.25694/urmj.2018.04.084.

2. Barratt, C.L.R., Björndahl L., De Jonge C.J. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities. / *Hum Reprod Update*. 2017. - Vol. 23(6), pp. 660-680. doi: 10.1093/humupd/dmx021.
3. Macey M. R., Owen R. C., Ross S. S. et al. Best practice in the diagnosis and treatment of varicocele in children and adolescents / *Ther Adv Urol*. 2018, Vol.10(9), pp. 273–282. doi: 10.1177/1756287218783900.
4. Осипова, А.М., Дехтяр С.К., Тарусин Д.И. Значимость определения концентрации ингибина В в крови у юношей-подростков с заболеваниями органов репродуктивной системы / *Кремлевская медицина: Клинический вестник*. 2016, № 3,110-113 с.
5. Chung, J.M., Lee S.D. Current Issues in Adolescent Varicocele: Pediatric Urological Perspectives / *World J Mens Health*. 2018, Vol. 36(2), pp. 123–131. doi: 10.5534/wjmh.170053.
6. Smits R.M., Mackenzie-Proctor R., Yazdani A., et al. Antioxidants for male subfertility / *Cohrane Database. Syst Rev*. 2019, Vol.3,(3): CD007411. doi: 10.1002/14651858.CD007411.pub4.
7. Cho P.S., Yu R.N., Paltiel H. J., et al. Clinical outcome of pediatric and young adult subclinical varicoceles: a single-institution experience / *Asian J Androl*. 2021, Vol. 23(6). pp. 611–615. doi: 10.4103/aja.aja\_22\_21.
8. Bao B., Ke M., Guo J., et al. Bibliometrics and visualisation analysis of literature on varicocele: From 2002 to 2021 / *Andrologia*. 2022, Vol. 54(10). - e14537. doi: 10.1111/and.14537.
9. Agarwal A., Finelli R., Durairajanayagam D., et al. Comprehensive Analysis of Global Research on Human Varicocele: A Scientometric Approach / *World J Mens Health*. 2022, Vol. 40 (4), pp. 636-652. doi: 10.5534/wjmh.210202.
10. Santana V.P., Miranda-Furtado C.L., Oliveira-Gennaro F.G., et al. Genetics and epigenetics of varicocele pathophysiology: an overview / *J Assist Reprod Genet*. 2017, Vol. 34(7), pp. 839–847. doi: 10.1007/s10815-017-0931-5.
11. Guerra G., Perrotta F., Testa G. Circulating Endothelial Progenitor Cells Biology and Regenerative Medicine in Pulmonary Vascular Diseases / *Curr Pharm Biotechnol*. 2018, Vol. 19 (9), pp. 700-707. doi: 10.2174/1389201019666181017161752.
12. Barbagallo F., La Vignera S., Cannarella R., et al. The Relationship between Seminal Fluid Hyperviscosity and Oxidative Stress: A Systematic Review / *Antioxidants (Basel)*. 2021, -Vol. 10(3), pp. 356. doi:10.3390/antiox10030356.
13. Rehman K.U., Zaneb H., Qureshi A.B., et al. Correlation Between Testicular Hemodynamic and Semen Quality Indices in Clinical Varicocele Patients in Pakistan / *Biomed Res Int*. 2019: 7934328. doi: 10.1155/2019/7934328.
14. Ефремов Е.А., Шеховцов С.Ю., Бутов А.О. и др. Влияние варикоцеле на гормональный фон и репродуктивную систему мужчины. / *Экспериментальная и клиническая урология*. 2019, № 1, 102-107 с. doi: 10.29188/2222-8543-2019-11-1-102-106.
15. Alkaram, A. Varicocele and its effect on testosterone: implications for the adolescent / *Transl Androl Urol*. 2014, Vol. 3(4), pp. 413-417. doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2014.12.07.
16. Abdel-Meguid T.A., Farsi H.M., Al-Sayyad A., et al. Effects of varicocele on serum testosterone and changes of testosterone after varicocelectomy: a prospective controlled study. / *Urology*. 2014, Vol. 84, (5), pp. 1081-1087.
17. Cui D.G. Han G., Shang Y., et al. Antisperm antibodies in infertile men and their effect on semen parameters: a systematic review and meta-analysis. / *Clin Chim Acta*. 2015, Vol. 15, (4), pp. 29-36. doi: 10.1016/j.cca.2015.01.033.
18. Brannigan, R.E. Introduction: Varicoceles: A Contemporary Perspective. / *Fertil Steril*. 2017, Vol. 108 (3), pp. 361-363. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.07.1161.
19. Kavoussi P.K., Gilkey M.S., Machen G.L., et al. Varicocele Repair Improves Static Oxidation Reduction Potential as a Measure of Seminal Oxidative Stress Levels in Infertile Men: A Prospective Clinical Trial Using the MiOXSYS System. / *Urology*. 2022, - Vol. 165, pp. 193-197. doi: 10.1016/j.urology.2022.04.007.
20. Cakiroglu, B., Sinanoglu O., Gozukucuk R. The effect of varicocelectomy on sperm parameters in subfertile men with clinical varicoceles who have asthenozoospermia or teratozoospermia with normal sperm density. / *ISRN Urol*. 2013. doi: 10.1155/2013/698351.
21. 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 (2). - e13184. doi: 10.1111/and.13184.
22. Osadchuk L.V., Erkovich A.A., Markova E.V. et al. Level of DNA fragmentation in human sperm cells in varicocele and prostatitis. / *Urologiia*. 2014. – No. 3, pp. 37-43.
23. Elbardisi H., Finelli R., Agarwal A. et al. Predictive value of oxidative stress testing in semen for sperm DNA fragmentation assessed by sperm chromatin dispersion test. / *Andrology*. 2020, Vol. 8 (3), pp. 610-617. doi: 10.1111/andr.12743.
24. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen: 5th ed. - Geneva, Switzerland: WHO Press. 2010, 272 p.
25. Al-Daghistani H.I., Hamad A.W., Abdel-Dayem M., et al. Evaluation of Serum Testosterone, Progesterone, Seminal Antisperm Antibody, and Fructose Levels among Jordanian Males with a History of Infertility. / *Biochem Res Int*. 2010, Epub. doi: 10.1155/2010/409640.
26. Archana S.S., Selvaraju S., Binsila, B.K. et al. Immune regulatory molecules as modifiers of semen and fertility: A review. / *Mol Reprod Dev*. 2019, Vol. 86(11), pp. 1485-1504. doi: 10.1002/mrd.23263.
27. Fijak M., Pilatz A., Hedger M. P., et al. Infectious, inflammatory and 'autoimmune' male factor infertility: how do rodent models inform clinical practice? / *Hum Reprod Update*. 2018, Vol. 24 (4), pp. 416-441. doi: 10.1093/humupd/dmy009.
28. 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.
29. Agarwal A., Rana M., Qiu E. et al. Role of Oxidative Stress, Infection and Inflammation in Male Infertility. / *Andrologia*. 2018, Vol. 50(11). :e13126. doi: 10.1111/and.13126.
30. 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 (2), pp. 186-93. doi: 10.4103/1008-682X.170441.
31. 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(10), pp. 1175-82. doi: 10.1111/and.12400.
32. 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(2):e13184. doi: 10.1111/and.13184.

#### Авторы

Пичугова Светлана Владимировна

ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук  
К.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления

ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр город Екатеринбург»

Заведующая лабораторией электронной микроскопии

ekb-lem@mail.ru

Екатеринбург, Российская Федерация

Беляева Светлана Валентиновна

ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр город Екатеринбург»

К.б.н., заведующая клинико-диагностической лабораторией

bsv.kdc@yandex.ru

Екатеринбург, Российская Федерация

Рыбина Ирина Владимировна

ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр город Екатеринбург»

К.б.н., заведующая лабораторией клинической генетики

rybina-iv@mail.ru

Екатеринбург, Российская Федерация

Комарова Светлана Юрьевна  
ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации  
К.м.н., доцент кафедры детской хирургии  
ГАУЗ СО «Детская городская клиническая больница № 9 город Екатеринбург, г. Екатеринбург, Российская Федерация  
детский уролог  
urokom@yandex.ru  
Екатеринбург, Российская Федерация

Черешнев Валерий Александрович  
ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Российская Федерация  
Академик РАН, д.м.н., профессор, главный научный руководитель  
ФГБОУ ВО «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>, S.V. Belyaeva<sup>4</sup>, I.V. Rybina<sup>4</sup>,  
S.Yu. Komarova<sup>2,3</sup>, V.A. Chereshnev<sup>1,5</sup>*

## **INFLUENCE OF THE DEGREE OF PROGRESSION OF VARICOCELE ON THE REPRODUCTIVE HEALTH OF ADOLESCENTS**

<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 Federation;

<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.** The main pathogenetic mechanisms of deterioration of reproductive function in varicocele under conditions of hyperthermia, ischemia and hypoxia of the testicular tissue are considered to be a violation of the endocrine function of the testicles as a result of alteration of Leydig cells, the development of an autoimmune form of infertility due to damage to Sertoli cells and the hematotesticular barrier, damage to the germinal epithelium of the seminiferous tubules can lead to disruption of spermatogenesis. The question of the influence of the degree of progression of varicocele on the severity of testicular dysfunction has not been fully studied. **Purpose of the study.** To assess the impact of the degree of varicocele progression on the reproductive health of adolescents from 14 to 17 years of age. **Materials and methods.** Adolescents with II and III degrees of varicocele after laparoscopic varicocelectomy from 14 to 17 years of age once annually performed a determination of the level of antisperm antibodies (ASAT), follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), testosterone, estradiol in the

blood serum. When the subject reached the age of 17 years, a semen analysis was performed. **Results and discussion.** During the observation period, the levels of all studied hormones, with the exception of estradiol, were within the reference interval, and their dynamics reflects the active puberty period. Monitoring of the ACAT level made it possible to establish its increase, but the values did not exceed diagnostically significant values. The study of the spermogram showed that the values of all parameters are within the reference interval. The results of the study were compared and evaluated depending on the degree of progression of varicocele. There was no statistically significant difference between the subgroups in the levels of hormones and ASAT. In terms of spermogram in patients with III degree of varicocele, statistically significantly lower indicators of ejaculate volume, concentration and total number of spermatozoa were established, in general, no critical violation of spermatogenesis was recorded. **Conclusion.** The conducted study on the assessment of the influence of the degree of varicocele progression on indicators reflecting the state of the reproductive function of adolescents made it possible to establish that, compared with grade II varicocele, with grade III varicocele, statistically significantly lower values were determined only for the following indicators: spermatozoa concentration ( $84.96 + 55.68$  and  $62.80 + 41.60$ ;  $p \leq 0.025$ ), total sperm count ( $221.07 + 171, 89$  and  $144.85 + 153.93$ ,  $p \leq 0.021$ ). At the same time, normozoospermia is most often diagnosed in all adolescents during this period. The frequency of occurrence of such a conclusion was 65.3% of cases with grade II varicocele and 39.21% of cases with grade III varicocele, in adolescents without varicocele — 63.3%. In all other studied parameters, there were no statistically significant differences depending on the degree of varicocele. The indicators of all determined parameters, including spermograms, were within the age reference intervals and their diagnostically significant deviation was not recorded. Based on the data obtained, it can be assumed that the degree of progression of varicocele in adolescents does not adversely affect the endocrine function of the testis, the hematotesticular barrier and spermatogenesis in the age period from 14 to 17 years.

**Keywords:** varicocele, degree of varicocele progression, adolescents, infertility

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., Belyaeva C.V., Rybina I.V., Komarova S.Yu., Chereshev V.A. Influence of the degree of progression of varicocele on the reproductive health of adolescents. [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2023, Vol. 20, no. 3, pp. 64–78. DOI: 10.22138/2500-0918-2023-20-3-64-78 (In Russ)

## REFERENCES

1. Kucherov, V.A., Kravcov YU.A., Matveev S.V. Possibilities and prospects of intraoperative study of sex hormones in varicocele. [Vozmozhnosti i perspektivy intraoperacionnogo issledovaniya polovyh gormonov pri varicocele]. Gynecology. [Ginekologiya]. 2018, no. 5, pp. 102-107. doi: 10.25694/urmj.2018.04.084. [In Russ.].
2. Barratt, C.L.R., Björndahl L., De Jonge C.J. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities. / Hum Reprod Update. 2017. - Vol. 23(6), pp. 660-680. doi: 10.1093/humupd/dmx021.
3. Macey M. R., Owen R. C., Ross S. S. et al. Best practice in the diagnosis and treatment of varicocele in children and adolescents / Ther Adv Urol. 2018, Vol.10(9), pp. 273–282. doi: 10.1177/1756287218783900.
4. Osipova, A.M., Dekhtyar S.K., Tarusin D.I. The significance of determining the concentration of inhibin B in the blood of adolescent boys with diseases of the reproductive system. [Znachimost' opredeleniya koncentracii ingibina V v krovi u yunoshej-podrostkov s zabolevaniyami organov reproduktivnoj sistemy]. Kremlin Medicine: Clinical Bulletin. [Kremlevskaya medicina: Klinicheskij vestnik]. 2016, no. 3, pp. 110-113. [In Russ.].
5. Chung, J.M., Lee S.D. Current Issues in Adolescent Varicocele: Pediatric Urological Perspectives

/World J Mens Health. 2018, Vol. 36(2), pp. 123–131. doi: 10.5534/wjmh.170053.

6. Smits R.M., Mackenzie-Proctor R., Yazdani A., et al. Antioxidants for male subfertility / Cochrane Database. Syst Rev. 2019, Vol.3,(3): CD007411. doi: 10.1002/14651858.CD007411.pub4.
7. Cho P.S., Yu R.N., Paltiel H. J., et al. Clinical outcome of pediatric and young adult subclinical varicoceles: a single-institution experience / Asian J Androl. 2021, Vol. 23(6). pp. 611–615. doi: 10.4103/aja.aja\_22\_21.
8. Bao B., Ke M., Guo J., et al. Bibliometrics and visualisation analysis of literature on varicocele: From 2002 to 2021 / Andrologia. 2022, Vol. 54(10). - e14537. doi: 10.1111/and.14537.
9. Agarwal A., Finelli R., Durairajanayagam D., et al. Comprehensive Analysis of Global Research on Human Varicocele: A Scientometric Approach / World J Mens Health. 2022, Vol. 40 (4), pp. 636-652. doi: 10.5534/wjmh.210202.
10. Santana V.P., Miranda-Furtado C.L., Oliveira-Gennaro F.G., et al. Genetics and epigenetics of varicocele pathophysiology: an overview / J Assist Reprod Genet. 2017, Vol. 34(7), pp. 839–847. doi: 10.1007/s10815-017-0931-5.
11. Guerra G., Perrotta F., Testa G. Circulating Endothelial Progenitor Cells Biology and Regenerative Medicine in Pulmonary Vascular Diseases / Curr Pharm Biotechnol. 2018, Vol. 19 (9), pp. 700-707. doi: 10.2174/1389201019666181017161752.
12. Barbagallo F., La Vignera S., Cannarella R., et al. The Relationship between Seminal Fluid Hyperviscosity and Oxidative Stress: A Systematic Review / Antioxidants (Basel). 2021, -Vol. 10(3), pp. 356. doi:10.3390/antiox10030356.
13. Rehman K.U., Zaneb H., Qureshi A.B., et al. Correlation Between Testicular Hemodynamic and Semen Quality Indices in Clinical Varicocele Patients in Pakistan / Biomed Res Int. 2019: 7934328. doi: 10.1155/2019/7934328.
14. Efremov E.A., Shekhovcov S.YU., Butov A.O.et. al. Influence of varicocele on the hormonal background and the male reproductive system. [Vliyanie varikocela na gormonal'nyj fon i reproduktivnuyu sistemu muzhchiny]. Experimental and clinical urology. [Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya]. 2019, no.1, pp. 102-107. doi: 10.29188/2222-8543-2019-11-1-102-106. [In Russ.].
15. Alkaram, A. Varicocele and its effect on testosterone: implications for the adolescent / Transl Androl Urol. 2014, Vol. 3(4), pp. 413-417. doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2014.12.07.
16. Abdel-Meguid T.A., Farsi H.M., Al-Sayyad A., et al. Effects of varicocele on serum testosterone and changes of testosterone after varicocelectomy: a prospective controlled study. / Urology. 2014, Vol. 84, (5), pp. 1081-1087.
17. Cui D.G. Han G., Shang Y., et al. Antisperm antibodies in infertile men and their effect on semen parameters: a systematic review and meta-analysis. / Clin Chim Acta. 2015, Vol. 15, (4), pp. 29-36. doi: 10.1016/j.cca.2015.01.033.
18. Brannigan, R.E. Introduction: Varicoceles: A Contemporary Perspective. / Fertil Steril. 2017, Vol. 108 (3), pp. 361-363. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.07.1161.
19. Kavoussi P.K., Gilkey M.S., Machen G.L., et al. Varicocele Repair Improves Static Oxidation Reduction Potential as a Measure of Seminal Oxidative Stress Levels in Infertile Men: A Prospective Clinical Trial Using the MiOXSYS System. / Urology. 2022, - Vol. 165, pp. 193-197. doi: 10.1016/j.urology.2022.04.007.
20. Cakiroglu, B., Sinanoglu O., Gozukucuk R. The effect of varicocelectomy on sperm parameters in subfertile men with clinical varicoceles who have asthenozoospermia or teratozoospermia with normal sperm density. / ISRN Urol. 2013. doi: 10.1155/2013/698351.
21. 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 (2). - e13184. doi: 10.1111/and.13184.
22. Osadchuk L.V., Erkovich A.A., Markova E.V. et al. Level of DNA fragmentation in human sperm cells in varicocele and prostatitis. / Urologiia. 2014. – No. 3, pp. 37-43.
23. Elbardisi H., Finelli R., Agarwal A. et al. Predictive value of oxidative stress testing in semen for sperm DNA fragmentation assessed by sperm chromatin dispersion test. / Andrology. 2020, Vol. 8 (3), pp. 610-617. doi: 10.1111/andr.12743.
24. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen: 5th ed. - Geneva,

Switzerland: WHO Press. 2010, 272 p.

25. Al-Daghistani H.I., Hamad A.W., Abdel-Dayem M., et al. Evaluation of Serum Testosterone, Progesterone, Seminal Antisperm Antibody, and Fructose Levels among Jordanian Males with a History of Infertility. / *Biochem Res Int*. 2010, Epub. doi: 10.1155/2010/409640.

26. Archana S.S., Selvaraju S., Binsila, B.K. et al. Immune regulatory molecules as modifiers of semen and fertility: A review. / *Mol Reprod Dev*. 2019, Vol. 86(11), pp. 1485-1504. doi: 10.1002/mrd.23263.

27. Fijak M., Pilatz A., Hedger M. P., et al. Infectious, inflammatory and 'autoimmune' male factor infertility: how do rodent models inform clinical practice? / *Hum Reprod Update*. 2018, Vol. 24 (4), pp. 416-441. doi: 10.1093/humupd/dmy009.

28. Ryzhkov A.I. SHormanov I.S., Sokolova S.YU. Sperm DNA fragmentation. Is there a connection with the main parameters of sperm and age? [ Fragmentaciya DNK spermatozoidov. Est' li svyaz' s osnovnymi parametrami spermy i vozrastom?]. *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.].

29. Agarwal A., Rana M., Qiu E. et al. Role of Oxidative Stress, Infection and Inflammation in Male Infertility. / *Andrologia*. 2018, Vol. 50(11). :e13126.doi: 10.1111/and.13126.

30. 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 (2), pp. 186-93. doi: 10.4103/1008-682X.170441.

31. 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(10), pp. 1175-82. doi: 10.1111/and.12400.

32. 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(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

Svetlana V. Belyaeva

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

Yekaterinburg"

Ph.D., Head of the Clinical Diagnostic Laboratory

bsv.kdc@yandex.ru

Yekaterinburg, Russian Federation

Irina V. Rybina

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

Yekaterinburg"

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