

DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved569018>

Научная статья



Динамика фрагментации ДНК-сперматозоидов у пациентов с клинически значимым варикоцеле после операции Мармара и лапароскопической варикоцелэктомии

В.А. Ланков^{1, 2}, С.Ю. Боровец¹, Е.С. Невирович^{1, 2}, С.Х. Аль-Шукри¹, О.М. Мосийчук²¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;² Городская больница № 15, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Бесплодие выявляют у 15 % сексуально активных пар, вступающих в незащищенный половой акт. При этом на долю мужского фактора infertility приходится до 50 %. Причиной замершей беременности и ее невынашивания в 15–25 % является мужской фактор бесплодия, связанный с патологической фрагментацией ДНК сперматозоидов (ФДНКС). Один из главных патофизиологических механизмов возникновения патозооспермии и ФДНКС — оксидативный стресс, возникающий у большинства больных варикоцеле. Однако в настоящее время недостаточно исследований, посвященных сравнительной оценке влияния различных методов варикоцелэктомии на динамику патологической ФДНКС.

Цель — провести сравнительную оценку динамики ФДНКС после субингвинальной и лапароскопической варикоцелэктомии при мужском бесплодии.

Материалы и методы. В исследование включены результаты обследования и лечения 87 мужчин (средний возраст — $28,6 \pm 11,3$ года) с левосторонним варикоцеле II стадии и бесплодием в браке. Всем пациентам выполняли анализ эякулята — спермограмму, определяли степень ФДНКС и уровень антиспермальных антител класса IgG в эякуляте. Пациенты были разделены на две группы. В первую группу был включен 41 пациент, которому выполняли субингвинальную варикоцелэктомию, во вторую — 46 пациентов, им производили лапароскопическую варикоцелэктомию. Исследования эякулята — спермограмму, MAR-тест и ФДНКС проводили до, через 3 и через 6 мес. после операции.

Результаты. У пациентов обеих групп через 6 мес. после хирургической коррекции варикоцеле достоверно увеличились: концентрация сперматозоидов, число прогрессивно-подвижных и нормальных (по Kruger) форм сперматозоидов. Значение MAR-теста у пациентов обеих групп до операции не превышал 10 %; статистически значимого изменения этого показателя в послеоперационном периоде не наблюдалось. При сравнении значений ФДНКС у больных первой группы до и через 3 мес. после хирургического лечения статистически значимых различий не выявлено (соответственно $27,6 \pm 6,7$ % и $22,4 \pm 8,3$ %, $p > 0,1$). У пациентов второй группы через 3 мес. после оперативного лечения отмечено статистически значимое снижение значения ФДНКС по сравнению со значением до лечения (с $26,1 \pm 8,9$ % до $13,3 \pm 7,7$ %, $p < 0,001$). Через 6 мес. после операции у пациентов обеих групп выявлено достоверное ($p < 0,001$) снижение значений ФДНКС по сравнению со значением до лечения: до $14,6 \pm 7,8$ % у пациентов первой группы и до $12,1 \pm 8,0$ % — второй группы.

Выводы. 1. Субингвинальная и лапароскопическая варикоцелэктомия достоверно улучшает основные показатели спермограммы через 6 мес. после хирургической операции. 2. Достоверное снижение ФДНКС наблюдается уже через 3 мес. после лапароскопической варикоцелэктомии, и только через 6 мес. — после операции Мармара.

Ключевые слова: варикоцеле; лапароскопическая варикоцелэктомию; операция Мармара; мужское бесплодие; фертильность; спермограмма; фрагментация ДНК сперматозоидов.

Как цитировать:

Ланков В.А., Боровец С.Ю., Невирович Е.С., Аль-Шукри С.Х., Мосийчук О.М. Динамика фрагментации ДНК-сперматозоидов у пациентов с клинически значимым варикоцеле после операции Мармара и лапароскопической варикоцелэктомии // Урологические ведомости. 2023. Т. 13. № 3. С. 221–228. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved569018>

DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved569018>

Research Article

Dynamics of sperm DNA fragmentation in patients with clinically significant varicocele after Marmar operation and laparoscopic varicocelectomy

Vladislav A. Lankov^{1, 2}, Sergey Yu. Borovets¹, Evgeniy S. Nevirovich^{1, 2}, Salman Kh. Al-Shukri¹, Oleg M. Mosiychuk²¹ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;² City Hospital No. 15, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Infertility is detected in 15% of sexually active couples who engage in unprotected sexual intercourse. At the same time, the male factor of infertility accounts from 30 to 50%. It is known that in 15–25% the cause of frozen pregnancy and miscarriage is the male factor of infertility associated with violations of the integrity of sexual chromatin – pathological fragmentation of sperm DNA (FDNAS). One of the main pathophysiological mechanisms of the occurrence of pathozoospermia and FDNAS in secretory male infertility is oxidative stress, which occurs in patients with varicocele. It has been proven that varicocelectomy increases the frequency of spontaneous pregnancy and improves the results of IVF-procedures. However, there are currently insufficient studies devoted to the comparative evaluation of the effectiveness of various methods of varicocelectomy in patients with pathological FDNAS.

AIM: To conduct a comparative assessment of the dynamics of sperm DNA fragmentation after subinguinal and laparoscopic varicocelectomy in male infertility.

MATERIALS AND METHODS: The study included the results of examination and treatment of 87 men who complained of infertility in marriage for 1–9 years (on average, 3.8 ± 2.7 years). The age of the patients was 24–42 years (the average, 28.6 ± 11.3 years). All patients were diagnosed with grade II left-sided varicocele. Other pathological conditions potentially affecting ejaculate parameters were excluded. All patients underwent ejaculate analysis — sperm analysis, determined the degree of FDNAS by TUNEL method and the level of IgG class antisperm antibodies in the ejaculate by direct Mar-test. The patients were divided into 2 groups by randomization. The group 1 included 41 patients who underwent subinguinal varicocelectomy (Marmar operation), the group 2 included 46 patients who underwent laparoscopic varicocelectomy. Studies of the ejaculate — a sperm-analysis (according to WHO criteria, 2010), a MAR test and FDNAS — were carried out before, 3 and 6 months after surgery.

RESULTS: In all patients of both groups in six months after surgical correction of varicocele the concentration of spermatozoa, the number of progressively mobile and normal forms of spermatozoa (according to the strict Kruger criteria) were significantly increased. The MAR test value in all patients of both groups before surgery did not exceed 10%. There were no statistically significant changes in this indicator in the postoperative period. FDNAS values in patients of group 1 before and 3 months after surgical treatment no statistically significant differences were found ($27.6 \pm 6.7\%$ and $22.4 \pm 8.3\%$, respectively, $p > 0.1$). In patients in group 2, 3 months after surgical treatment a statistically significant decrease in the FDNAS value was noted compared with that before treatment (from $26.1 \pm 8.9\%$ to $13.3 \pm 7.7\%$, $p < 0.001$). 6 months after surgery, patients in both groups showed a significant ($p < 0.001$) decrease in FDNAS values compared to the value before treatment: up to $14.6 \pm 7.8\%$ in patients of group 1 and up to $12.1 \pm 8.0\%$ — in patients of group 2.

CONCLUSIONS: 1. Performing subinguinal and laparoscopic varicocelectomy contributes to the significant improvement of the main parameters of sperm in six months after the surgical operation. 2. The DNA fragmentation level significantly decrease already in 3 months after laparoscopic varicocelectomy, and just in 6 months after Marmar operation.

Keywords: varicocele; laparoscopic varicocelectomy; Marmar operation; male infertility; fertility; sperm analysis; DNA sperm fragmentation.

To cite this article:

Lankov VA, Borovets SYu, Nevirovich ES, Al-Shukri SKh, Mosiychuk OM. Dynamics of sperm DNA fragmentation in patients with clinically significant varicocele after Marmar operation and laparoscopic varicocelectomy. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2023;13(3):221–228. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved569018>

Received: 04.09.2023

Accepted: 27.09.2023

Published: 29.09.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Бесплодие, согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), — это неспособность сексуально активной пары достичь клинической беременности, несмотря на регулярную половую жизнь в течение года и более без использования средств контрацепции [1]. Бесплодие является проблемой, которая затрагивает 15 % сексуально активных пар, вступающих в незащищенный половой акт, что составляет примерно 48,5 млн пар во всем мире. Каждая восьмая пара сталкивается с проблемами зачатия при планировании первого ребенка, а каждая шестая — второго. Доля мужского фактора бесплодия в разных странах мира составляет от 20 до 70 %, в среднем — около 50 % [2–5]. Основными причинами снижения мужской фертильности являются врожденные или приобретенные аномалии и воспалительные болезни мочеполовых органов, повышение температуры в органах мошонки, эндокринные нарушения, генетические аномалии, иммунологические факторы и др. [6]. В настоящее время около 15–20 % всех наступивших беременностей заканчиваются неудачно — замершей беременностью либо ее невынашиванием [7]. Принято считать, что в абсолютно здоровой супружеской паре может встречаться не более трех случаев невынашивания беременности на сроках до 20 нед. беременности, и это не требует какого-либо лечения. Однако при превышении этого порога состояние уже называют привычным невынашиванием беременности (ПНБ), или привычным выкидышем. Существует мнение, что этот диагноз должен быть установлен уже после двух произошедших выкидышей, поскольку вероятность последующего невынашивания беременности высока. Частота ПНБ в популяции составляет около 2 % от общего числа беременностей. Риск повторного невынашивания после двух выкидышей составляет 24 %, после трех — 30 %, после четырех — 40 % [8].

На сегодняшний день к основным причинам ПНБ со стороны женского здоровья относят инфекции мочеполовых органов, нарушения системы гемостаза (предрасположенность к тромбофилиям, нарушения фолатного обмена и др.), антифосфолипидный синдром, совпадения в системе HLA (II класса), хромосомные анеуплоидии и др. [9, 10], а мужскому фактору невынашивания беременности долгое время не придавали должного значения. Однако в настоящее время выяснены новые обстоятельства, ввиду которых причиной невынашивания стали считать и мужской фактор, при котором выявляют генные мутации, хромосомные микроделеции, анеуплоидии, а также повреждения целостности ДНК сперматозоидов (ее патологическую фрагментацию) и нарушения компактизации полового хроматина в процессе спермиогенеза. Основной причиной патологической фрагментации ДНК сперматозоидов считают оксидативный стресс, который является ведущим патофизиологическим механизмом развития данного нарушения у больных варикоцеле [11].

Многочисленные исследования показали, что оксидативный стресс, приводящий к повреждению ДНК сперматозоидов, становится ведущей причиной секреторного мужского бесплодия, а данное патологическое состояние часто выявляют у пациентов с варикозным расширением вен гроздьевидного сплетения [12]. Активные формы кислорода (АФК), образующиеся в результате окислительного стресса у больных варикоцеле, считают важным патогенным фактором, приводящим к нарушению сперматогенеза. Семенники реагируют на тепловой стресс, гипоксию и воспаление выработкой избыточного количества АФК [13]. Избыток АФК, в свою очередь, подавляет защиту сперматозоидов от окислительного стресса и повреждает структуру их ДНК, вызывая точечные мутации, делеции, хромосомные перестройки и одно- или двухцепочечные разрывы [14].

Целостность ДНК сперматозоидов необходима для рождения здорового потомства, а дисбаланс между избыточной выработкой АФК и недостаточной антиоксидантной защитой приводит к изменениям в ядерной и митохондриальной ДНК сперматозоидов, что способствует снижению мужской фертильности. Чрезмерный окислительный стресс может влиять на длину теломер сперматозоидов и целостность их ДНК, укорочением длины теломер в сперматозоидах и лейкоцитах можно объяснить увеличением количества сперматозоидов с фрагментированной ДНК [15, 16].

Известно, что патологическую фрагментацию ДНК сперматозоидов (ФДНКС) нередко выявляют в эякуляте больных варикоцеле, что снижает фертильный потенциал мужского организма. Повышенная ФДНКС нередко сочетается с патозооспермией, проявляющейся нарушениями показателей числа, подвижности и морфологии сперматозоидов, однако она может присутствовать и при нормозооспермии [17].

При дефектной ДНК сперматозоидов их способность к оплодотворению яйцеклетки сохраняется, но возрастает риск возникновения не только замершей беременности, но и ее невынашивания, а также рождения ребенка с различными генетическими аномалиями. Кроме того, ФДНКС может быть причиной ненаступления беременности (привычных выкидышей) не только в естественном репродуктивном цикле, но и при выполнении процедур вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Более того, с повреждениями ДНК сперматозоидов связаны и повышенные риски развития онкогенетических болезней и передачи генетических дефектов потомству [18].

Варикоцелэктомия рассматривают как один из способов повышения фертильных свойств эякулята, в том числе за счет коррекции патологической ФДНКС, поскольку в послеоперационном периоде наблюдают повышение частоты возникновения спонтанной беременности и улучшение результатов ВРТ (в том числе при неудачных попытках ВРТ в анамнезе). Доказано, что варикоцелэктомия

снижает патологическое воздействие оксидативного стресса и степень ФДНКС, способствует сокращению репродуктивных потерь (особенно в первом триместре беременности) [19].

В качестве основных методов лечения варикоцеле рассматриваются различные хирургические операции по лигированию варикозно-расширенных вен семенного канатика. Золотым стандартом хирургического лечения в настоящее время считается ингвинальная и субингвинальная варикоцелэктомия (операция Мармара). К ее преимуществам относят малую инвазивность, интраоперационный контроль над всеми венозными коллекторами, а также возможность провести операцию под местной анестезией в амбулаторных условиях. Операцию Мармара выполняют с использованием средств интраоперационного оптического увеличения, операционного микроскопа или бинокулярных луп [20].

Второй по частоте выполнения метод хирургического лечения варикоцеле — лапароскопическая варикоцелэктомия. Данная методика пришла на смену классической супраингвинальной варикоцелэктомии (операции Иванисевича). Использование лапароскопической техники позволяет выполнять тщательную диссекцию яичковой вены благодаря оптическому увеличению, при этом оставаясь менее инвазивной методикой по сравнению с операцией Иванисевича [21].

В отечественной и зарубежной литературе недостаточно работ, посвященных сравнительной оценке эффективности различных методов варикоцелэктомии при мужском бесплодии, обусловленном повышенной ФДНКС.

Цель исследования — провести сравнительную оценку динамики ФДНКС до и после субингвинальной и лапароскопической варикоцелэктомии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены результаты обследования и лечения 87 мужчин, которые обратились с жалобой на бесплодие в браке, наблюдающееся в течение 1–9 лет (в среднем $3,8 \pm 2,7$ года). Возраст пациентов составил 24–42 года (средний возраст $28,6 \pm 11,3$ года). У всех пациентов при первичном обследовании было выявлено повышение фрагментации ДНК сперматозоидов выше референтных значений. Женский фактор бесплодия в браке был исключен при обследовании у гинеколога-репродуктолога. У всех мужчин, включенных в исследование, было диагностировано клинически значимое левостороннее варикоцеле II степени по классификации Н.А. Лопаткина, что соответствовало варикоцеле III степени по ультразвуковой классификации L.M. Sarteschi. Жалобы на тянущие боли в левой половине мошонки, усиливающиеся при физической нагрузке, отмечали 38 (43,6 %) из 87 пациентов. Другие состояния, потенциально ухудшающие показатели эякулята, были

исключены: оперативные вмешательства на простате и мочевом пузыре в анамнезе, органические изменения яичек (крипторхизм, гипоплазия), нарушение гормонального статуса, прием антибактериальных, противовоспалительных средств в течении последних трех месяцев, острые и хронические (вне обострения) болезни мочеполовых органов, сопутствующие соматические болезни в стадии декомпенсации. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в данном исследовании.

Обследование пациентов включало сбор анамнеза, клинический осмотр, оценку гормонального статуса, УЗИ органов мошонки и спермограмму (ВОЗ, 2010). Фрагментацию ДНК сперматозоидов определяли методом проточной цитометрии на цитофлуориметре BD FACSCanto II, с использованием реактивов фирмы «Bekton Dickinson», уровень фрагментации <15 % оценивали как низкий риск нарушений фертильности, 15–30 % — средний, >30 — высокий. Уровень антиспермальных антител (IgG) в эякуляте оценивали методом прямого SpermMar-теста (MAR-тест).

Пациенты методом рандомизации были разделены на две группы. В первую группу был включен 41 пациент, которому под местной анестезией выполняли субингвинальную варикоцелэктомию (операцию Мармара). Вторую группу составили 46 пациентов, которым под эндотрахеальным наркозом была выполнена лапароскопическая варикоцелэктомия. Оценку спермограммы и дополнительных спермальных тестов проводили до операции и через 3 и 6 мес. после нее. Все пациенты были выписаны из стационара на амбулаторное наблюдение на первые сутки после оперативного лечения. Для исключения ранних послеоперационных осложнений и рецидива варикоцеле через 6 мес. после хирургического лечения проводили осмотр пациентов и УЗИ органов мошонки.

Статистический анализ данных выполняли с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica v. 10.0 (StatSoft Inc., США). Количественные данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения для нормальных распределений $M(SD)$, в виде медианы и межквартильного размаха $Me [Q_1-Q_3]$ в случае других распределений. Качественные величины приведены в виде перечисления самих значений v , количества соответствующих вхождений (n) в выборку и доля (m) таких вхождений $v_1, n_1 (m_1 \%), v_2, n_2 (m_2 \%)$. Нормальность распределения определялась критерием Шапиро – Уилка. Независимые выборки сравнивали с помощью критерия Стьюдента для нормальных распределений и Манна – Уитни, если хотя бы одно из выборочных распределений не было нормальным. Зависимые выборки сравнивались с помощью парного критерия Стьюдента для нормальных распределений и критерия Вилкоксона, если хотя бы одно из выборочных распределений не было нормальным. Во всех случаях проверки гипотез порогом значимости принималось значение 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 8 (19,5 %) из 41 больного 1-й группы и у 10 (21,7 %) из 46 пациентов 2-й группы нарушений показателей спермограммы до оперативного лечения обнаружено не было (нормозооспермия).

В таблице приведены сведения о динамике основных показателей спермограммы до и после выполнения хирургического лечения в двух группах пациентов с исходной патозооспермией до операции.

До операции у пациентов обеих групп имели место различные нарушения параметров спермограммы: концентрации, доли живых, прогрессивно-подвижных форм сперматозоидов и сперматозоидов с нормальной морфологией. Через 3 мес. после хирургической коррекции варикоцеле у пациентов обеих групп было отмечено статистически недостоверное улучшение основных показателей спермограммы в сравнении с их дооперационным уровнем. Оно оказалось статистически значимым лишь через 6 мес. после операции. В 1-й группе до и через 6 мес. после операции Мармара увеличилась концентрация сперматозоидов, число прогрессивно-подвижных форм и нормальных форм сперматозоидов (по строгим критериям Kruger). У пациентов 2-й группы до и через 6 мес. после лапароскопической варикоцелэктомии также было отмечено достоверное повышение концентрации, числа прогрессивно-подвижных форм и нормальных форм сперматозоидов (по строгим критериям Kruger). Показатели жизнеспособности сперматозоидов статистически значимо не изменялись у пациентов обеих групп. Межгрупповой сравнительный анализ не выявил значимых различий вышеуказанных показателей, определенных у пациентов обеих групп, через 6 мес. после операции.

Уровень MAR-теста у всех включенных в исследование пациентов до операции был в норме и не превышал 10 %,

статистически значимого изменения этого показателя в послеоперационном периоде так же не наблюдали. У пациентов обеих групп с нормозооспермией через 3 и 6 мес. после варикоцелэктомии статистически значимых изменений показателей спермограммы и MAR-теста отмечено не было.

У пациентов 1-й группы через 3 мес. после оперативного лечения статически значимого снижения уровня ФДНКС по сравнению со значением до лечения не наблюдали: $27,6 \pm 6,7$ и $22,4 \pm 8,3$ % ($p > 0,05$) соответственно. Во 2-й группе уже через 3 мес. после оперативного лечения было отмечено статически значимое снижение величины ФДНКС — с $26,1 \pm 8,9$ до $13,3 \pm 7,7$ % ($p > 0,0001$). Через 6 мес. после операции у пациентов обеих групп отмечали достоверное снижение величины ФДНКС по сравнению с исходными значениями: с $27,6 \pm 6,7$ до $14,6 \pm 7,8$ % ($p > 0,0001$) — в 1-й группе, и с $26,1 \pm 8,9$ до $12,1 \pm 8,0$ % ($p > 0,0001$) — во 2-й группе.

На контрольном осмотре через 6 мес. после хирургической операции не выявлено осложнений варикоцелэктомии ни у одного пациента. Данных, свидетельствующих о развитии рецидива варикоцеле, не получено. Боль в левой половине мошонки, на которую предъявляли жалобы 38 пациентов до выполнения операции, не отмечалась ни у одного человека.

ОБСУЖДЕНИЕ

Современные возможности клинической медицины позволяют производить выбор одного из существующих методов хирургического лечения варикоцеле. Лапароскопическая варикоцелэктомия, наряду с очевидными преимуществами, имеет и очевидные недостатки, такие как: 1) общие риски, связанные с введением в брюшную полость хирургических инструментов (повреждение внутренних органов и сосудов, формирование рубцовых тканей);

Таблица. Показатели эякулята пациентов 1-й и 2-й групп до и после операции

Table. Indicators of ejaculate of patients of groups 1 and 2 before and after surgery

Показатель эякулята	1-я группа (n = 33)			2-я группа (n = 36)		
	до операции	через 3 мес. после операции	через 6 мес. после операции	до операции	через 3 мес. после операции	через 6 мес. после операции
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	20,0 ± 17,4	22,1 ± 18,1	24,8 ± 9,0*	20,21 ± 10,6	24,0 ± 10,6	25,8 ± 10,2*
Жизнеспособность, %	60,8 ± 14,7	62,5 ± 6,0	63,3 ± 14,4	64,0 ± 13,7	67,4 ± 11,7	70,5 ± 9,4
Число прогрессивно подвижных сперматозоидов, %	24,3 ± 12,4	26,5 ± 12,4	28,6 ± 11,0*	23,1 ± 10,1	26,0 ± 9,2	29,4 ± 8,8 *
Доля сперматозоидов с нормальной морфологией по Крюгеру, %	2,15 ± 1,29	2,75 ± 1,21	3,00 ± 1,40*	2,37 ± 1,20	2,76 ± 1,24	3,46 ± 1,16*
MAR-тест IgG, %	2,83 ± 3,16	1,62 ± 3,01	1,57 ± 2,42	2,44 ± 3,14	1,22 ± 2,56	1,2 ± 2,53

* Значение показателя достоверно в сравнении с его уровнем до операции при внутригрупповом анализе, $p < 0,05$.

2) необходимость эндотрахеального наркоза и, как следствие, обязательное наблюдение пациента в условиях стационара; 3) более длительный период обучения врача для освоения лапароскопической методики по сравнению с «открытыми» операциями. Однако результаты данного исследования демонстрируют одно неоспоримое преимущество лапароскопической варикоцелэктомии в сравнении с операцией Мармара: статистически значимое снижение ФДНКС в ранние сроки после хирургической операции — уже через 3 мес. Учитывая этот факт, данную методику можно рекомендовать пациентам с нормо- или патозооспермией в сочетании с патологической ФДНКС, если в ближайшее время запланировано вступление в протокол ВРТ (ЭКО/ИКСИ), а также пациентам в случае привычного невынашивания беременности в анамнезе, связанного с повышенной ДНК-фрагментацией, при планировании беременности в естественном репродуктивном цикле.

Более продолжительный период (6 мес.) до нормализации ФДНКС после операции Мармара мы объясняем непосредственной близостью выполняемого хирургического вмешательства к тканям яичка и возникающим местным воспалительным процессом и отеком тканей, с чем может быть связан и более длительный период восстановления как альтернативного венозного оттока, так и работы систем антиоксидантной защиты.

ВЫВОДЫ

1. Выполнение субингвинальной и лапароскопической варикоцелэктомии способствует достоверному улучшению основных показателей спермограммы через 6 мес. после хирургической операции.

2. Статистически значимое снижение ФДНКС наблюдается уже через 3 мес. после лапароскопической варикоцелэктомии, и только через 6 мес. — после операции Мармара, в том числе у пациентов с нормозооспермией.

3. Через 6 мес. после лапароскопической варикоцелэктомии и операции Мармара положительное влияние обоих методов хирургического лечения на снижение уровня ФДНКС оказывается сопоставимым.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jungwirth A., Giwercman A., Tournaye H., et al. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 up-date // *Eur Urol*. 2012. Vol. 62, No. 2. P. 324–332. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.04.048

2. Лебедев Г.С., Голубев Н.А., Шадркин И.А., и др. Мужское бесплодие в Российской Федерации: статистические данные за 2000–2018 годы // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2019. № 4. С. 4–13. DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-4-4-12.2. 2.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Личный вклад каждого автора: В.А. Ланков — сбор материала, анализ полученных данных, написание текста рукописи; С.Ю. Боровец — разработка дизайна исследования, сбор материала, редактирование текста рукописи; Е.С. Невирович — анализ полученных данных, редактирование текста рукописи; С.Х. Аль-Шукри — разработка дизайна исследования, редактирование текста рукописи; О.М. Мосийчук — анализ полученных данных.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Этический комитет. Протокол исследования был одобрен локальным комитетом (№ 102021 от 25.10.2021). Все участники добровольно подписали форму информированного согласия до включения в исследование.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. Personal contribution of each author: V.A. Lankov — collection of material, analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript; S.Yu. Borovets — development of the design of the study, analysis of the data obtained, editing the text of the manuscript; E.S. Nevirovich — analysis of the data obtained, editing the text of the manuscript; S.Kh. Al-Shukri — development of the design of the study, editing the text of the manuscript; O.M. Mosiychuk — analysis of the data obtained.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Ethics approval. The study protocol was approved by the local Ethics Committee of the Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University (No. 102021, 25.10.2021).

3. Inhorn M.C., Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st Century // *Hum Reprod Update*. 2015. Vol. 21, No. 4. P. 411–426. DOI: 10.1093/humupd/dmv016

4. Руднева С.А., Брагина Е.Е., Арифудин Е.А., и др. Фрагментация ДНК в сперматозоидах и ее взаимосвязь с нарушением сперматогенеза // *Андрология и генитальная хирургия*. 2014. Т. 15, № 4. С. 26–33. DOI: 10.17650/2070-9781-2014-4-26-33

5. Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte M.R. A unique view on male infertility around the globe // *Reprod Biol Endocrinol*. 2015. Vol. 13. ID37. DOI: 10.1186/s12958-015-0032-1
6. Аль-Шукри С.Х., Боровец С.Ю., Торопов В.А. Нарушение сперматогенеза и исходы вспомогательных репродуктивных технологий при различных формах гипогонадизма // *Урологические ведомости*. 2016. Т. 6, № 1. С. 21–28. DOI: 10.17816/uroved621-28
7. Овчинников Р.И., Попова А.Ю., Гамидов С.И., Квасов А.В. Антиоксидантная терапия — ключ к лечению идиопатического мужского бесплодия // *Медицинский Совет*. 2017. № 20. С. 177–181. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-20-177-181
8. Тетруашвили Н.К. Ранние потери беременности (иммунологические аспекты, пути профилактики и терапии): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2008. 48 с.
9. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Привычное невынашивание беременности: причины, диагностика и современные подходы к терапии // *Фарматека*. 2004. № 1. С. 5–6.
10. Агаджанова А.А. Современные подходы к диагностике и лечению антифосфолипидного синдрома в клинике невынашивания беременности // *Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов*. 1999. № 2. С. 40–45.
11. Belloc S, Hazout A, Zini A, et al. How to overcome male infertility after 40: Influence of paternal age on fertility // *Maturitas*. 2014. Vol. 78, No. 1. P. 22–29. DOI: 10.1016/j.maturitas.2014.02.011
12. 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. P. 186–193. DOI: 10.4103/1008-682X.170441
13. Wang K, Gao Y, Wang C, et al. Role of oxidative stress in varicocele // *Front Genet*. 2022. Vol. 13. ID 850114. DOI: 10.3389/fgene.2022.850114
14. Lira Neto F.T., Roque M., Esteves S.C. Effect of varicocelectomy on sperm deoxyribonucleic acid fragmentation rates in infertile men with clinical varicocele: a systematic review and meta-analysis // *Fertil Steril*. 2021. Vol. 116, No. 3. P. 696–712. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.04.003
15. Krawetz S.A. Paternal contribution: New insights and future challenges // *Nat Rev Genet*. 2005. Vol. 6. P. 633–642. DOI: 10.1038/nrg1654
16. Tahamtan S., Tavalaei M., Izadi T., et al. Reduced sperm telomere length in individuals with varicocele is associated with reduced genomic integrity // *Sci Rep*. 2019. Vol. 9. ID 4336. DOI: 10.1038/s41598-019-40707-2
17. 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. Vol. 47, No. 2. P. 275–283. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.0827
18. Боровец С.Ю., Егорова В.А., Гзгзян А.М., Аль-Шукри С.Х. Фрагментация ДНК сперматозоидов: клиническая значимость, причины, методы оценки и коррекции // *Урологические ведомости*. 2020. Т. 10, № 2. С. 173–180. DOI: 10.17816/uroved102173-180
19. Roque M., Esteves S.C. Effect of varicocele repair on sperm DNA fragmentation: a review // *Int Urol Nephrol*. 2018. Vol. 50, No. 4. P. 583–603. DOI: 10.1007/s11255-018-1839-4
20. Li Z., Hu S., Zhou R., Wang J. Comparison of the efficacy and safety of microscopic and laparoscopic surgery for varicocele // *World J Urol*. 2022. Vol. 40, No. 1. P. 299–300. DOI: 10.1007/s00345-020-03516-1
21. Evers J.L.H., Collins J.A., Vandekerckhove P. Surgery or embolisation for varicocele in subfertile men // *Cochrane Database Syst Rev*. 2001. Vol. 1. ID CD000479. DOI: 10.1002/14651858.CD000479

REFERENCES

1. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, et al. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 up-date. *Eur Urol*. 2012;62(2):324–332. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.04.048
2. Lebedev GS, Golubev NA, Shaderkin IA, et al. Male infertility in the Russian Federation: statistical data for 2000–2018. *Experimental and clinical urology*. 2019;(4):4–12. (In Russ.) DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-4-4-12.2. 2.
3. Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st Century. *Hum Reprod Update*. 2015;21(4):411–426. DOI: 10.1093/humupd/dmv016
4. Rudneva SA, Bragina EE, Arifulin EA, et al. DNA fragmentation in spermatozoa and its relationship with impaired spermatogenesis. *Andrology and Genital Surgery*. 2014;15(4):26–33. (In Russ.) DOI: 10.17650/2070-9781-2014-4-26-33
5. Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte MR. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015;13:37. DOI: 10.1186/s12958-015-0032-1
6. Al-Shukri SH, Borovets SY, Toropov VA. Violation of spermatogenesis and outcomes of assisted reproductive technologies in various forms of hypogonadism. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2016;6(1):21–28. (In Russ.) DOI: 10.17816/uroved621-28
7. Ovchinnikov RI, Popova AYU, Gamidov SI, Kvasov AV. Antioxidant therapy is the key to the treatment of idiopathic male infertility. *Medical Council*. 2017;(20):177–181. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2017-20-177-181.
8. Tetrushvili NK. *Rannie poteri beremennosti (immunologicheskie aspekty, puti profilaktiki i terapii)* [dissertation abstract]. Moscow, 2008. 48 p. (In Russ.)
9. Tihomirov AL, Lubnin DM. Privychnoe nevnashivanie beremennosti: prichiny, diagnostika i sovremennye podkhody k terapii. *Farmateka*. 2004;(1):5–6. (In Russ.)
10. Agadzhanova AA. *Sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu antifosfolipidnogo sindroma v klinike nevnashivaniya beremennosti*. *Vestnik Rossiiskoi assotsiatsii akusherov-ginekologov*. 1999;(2):40–45. (In Russ.)
11. Belloc S, Hazout A, Zini A, et al. How to overcome male infertility after 40: Influence of paternal age on fertility. *Maturitas*. 2014;78(1):22–29. DOI: 10.1016/j.maturitas.2014.02.011
12. Cho C-L, Esteves SC, Agarwal A. Novel insights into the pathophysiology of varicocele and its association with reactive oxygen species and sperm DNA fragmentation. *Asian J Androl*. 2016;18(2): 186–193. DOI: 10.4103/1008-682X.170441
13. Wang K, Gao Y, Wang C, et al. Role of oxidative stress in varicocele. *Front Genet*. 2022;13:850114. DOI: 10.3389/fgene.2022.850114
14. Lira Neto FT, Roque M, Esteves SC. Effect of varicocelectomy on sperm deoxyribonucleic acid fragmentation rates in infertile men with clinical varicocele: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2021;116(3):696–712. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.04.003
15. Krawetz SA. Paternal contribution: New insights and future challenges. *Nat Rev Genet*. 2005;6:633–642. DOI: 10.1038/nrg1654

- 16.** Tahamtan S, Tavalae M, Izadi T, et al. Reduced sperm telomere length in individuals with varicocele is associated with reduced genomic integrity. *Sci Rep.* 2019;9:4336. DOI: 10.1038/s41598-019-40707-2
- 17.** Jeremias JT, Belardin LB, Okada FK, et al. Oxidative origin of sperm DNA fragmentation in the adult varicocele. *Int Braz J Urol.* 2021;47(2):275–283. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.0827
- 18.** Borovets SY, Egorova VA, Gzgzian AM, Al-Shukri SK. Fragmentation of sperm DNA: clinical significance, reasons, methods of evaluation and correction. *Urology reports (St. Petersburg).* 2020;10(2): 173–180. (In Russ.) DOI: 10.17816/uroved102173-180
- 19.** Roque M, Esteves SC. Effect of varicocele repair on sperm DNA fragmentation: a review. *Int Urol Nephrol.* 2018;50(4):583–603. DOI: 10.1007/s11255-018-1839-4
- 20.** Li Z, Hu S, Zhou R, Wang J. Comparison of the efficacy and safety of microscopic and laparoscopic surgery for varicocele. *World J Urol.* 2022;40(1):299–300. DOI: 10.1007/s00345-020-03516-1
- 21.** Evers JLH, Collins JA, Vandekerckhove P. Surgery or embolisation for varicocele in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;1:CD000479. DOI: 10.1002/14651858.CD000479

ОБ АВТОРАХ

***Владислав Анатольевич Ланков**, аспирант кафедры урологии; врач-уролог; адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID: 0000-0003-2230-0277; eLibrary SPIN: 4422-0364; e-mail: vladlankov95@mail.ru

Сергей Юрьевич Боровец, д-р мед. наук, профессор кафедры урологии; ORCID: 0000-0003-2162-6291; eLibrary SPIN: 2482-0230; e-mail: sborovets@mail.ru

Евгений Станиславович Невирович, канд. мед. наук, доцент кафедры урологии; заведующий урологическим отделением; ORCID: 0000-0001-8427-5092; eLibrary SPIN: 9362-4145; e-mail: enevirovich@gmail.com

Сальман Хасунлович Аль-Шукри, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой урологии; ORCID: 0000-0002-4857-0542; Scopus Author ID: 6506423220; eLibrary SPIN: 2041-8837; e-mail: alshukri@mail.ru

Олег Михайлович Мосийчук, заместитель главного врача по медицинской части; ORCID: 0009-0003-7979-1086; e-mail: oleg.mosichuk@yandex.ru

AUTHORS' INFO

***Vladislav A. Lankov**, postgraduate student, Department of Urology; urologist; address: 6-8 Lva Tolstogo st., Saint Petersburg, 197022, Russia; ORCID: 0000-0003-2230-0277; eLibrary SPIN: 4422-0364; e-mail: vladlankov95@mail.ru

Sergey Yu. Borovets, MD, Dr. Sci. (Med.), professor of the Department of urology; ORCID: 0000-0003-2162-6291; eLibrary SPIN: 2482-0230; e-mail: sborovets@mail.ru

Evgeniy S. Nevirovich, Cand. Sci. (Med.), associate professor of the Department of urology; head of the urological unit; ORCID: 0000-0001-8427-5092; eLibrary SPIN: 9362-4145; e-mail: enevirovich@gmail.com

Salman Kh. Al-Shukri, MD, Dr. Sci. (Med.), professor, head of the Department of urology; ORCID: 0000-0002-4857-0542; Scopus Author ID: 6506423220; eLibrary SPIN: 2041-8837; e-mail: alshukri@mail.ru

Oleg M. Mosiychuk, deputy chief physician for medical affairs; ORCID: 0009-0003-7979-1086; e-mail: oleg.mosichuk@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author