

Роль антиоксидантов в лечении бесплодных мужчин с варикоцеле

Т.В. Шатылко¹, <https://orcid.org/0000-0002-3902-9236>, dialectic.law@gmail.com

С.И. Гамидов^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9128-2714>, safargamidov@yandex.ru

А.Ю. Попова¹, <https://orcid.org/0000-0003-1163-5602>, alina-dock@yandex.ru

Т.Б. Бицоев², <https://orcid.org/0000-0002-9690-6338>, 6646362@mail.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Варикоцеле является распространенным заболеванием, встречающимся у 35–40% мужчин с первичным бесплодием и у 80% мужчин – с вторичным. Нарушение микроциркуляции в яичках, возникающее на фоне варикоцеле, приводит к ишемии и гипоксии яичек, провоцирующим дегенеративные изменения всех тестикулярных клеточных популяций. Ретроградный кровоток из яичковой и кремастерных вен в гроздьевидное сплетение приводит к повышению гидростатического давления в сосудистой сети яичка и подъему температуры, а также способствует развитию асептического воспаления. Общеизвестными элементами патогенеза бесплодия, ассоциированного с варикоцеле, являются оксидативный стресс, нитрозативный стресс и гипоксия. Известно, что при достижении супрафизиологического уровня активных форм кислорода в эякуляте их концентрация нарушает структуру и функцию сперматозоидов. Поскольку оксид азота (NO) участвует в регуляции температуры тела, не исключено, что NO-зависимые механизмы вносят свой вклад в повышение температуры мошонки при варикоцеле. Физиологическая концентрация NO, создаваемая тестикулярными макрофагами, стимулирует стероидогенез в клетках Лейдига. Однако в присутствии некоторых активных форм кислорода NO может превращаться в пероксинитрит и другие сильные цитотоксические метаболиты, которые приводят к дисрегуляции синтеза тестостерона, участвующего в процессе сперматогенеза. Также проявлениями варикоцеле у бесплодных мужчин являются снижение уровня экспрессии тестикулярно-специфического белка теплового шока – HSPA2 и аномальное метилирование ДНК сперматозоидов. В связи с этим прием комбинированных антиоксидантных добавок в рамках адъювантной терапии после хирургического лечения либо в качестве самостоятельного применения в некоторых клинических случаях представляется адекватной стратегией для оптимизации фертильности у пациентов с варикоцеле. В этом обзоре мы оценили значение различных антиоксидантов, таких как витамин Е, фолиевая кислота, карнитин, инозитол, аргинин, ацетилцистеин, цинк, селен, в процессе сперматогенеза и их влияние на репродуктивную функцию при варикоцеле.

Ключевые слова: варикоцеле, оксидативный стресс, антиоксидантная терапия, сперматогенез, репродуктивная функция

Для цитирования: Шатылко Т.В., Гамидов С.И., Попова А.Ю., Бицоев Т.Б. Роль антиоксидантов в лечении бесплодных мужчин с варикоцеле. *Медицинский совет*. 2021;(13):23–33. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-23-33>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of antioxidants in the treatment of infertile men with varicocele

Taras V. Shatylo¹, <https://orcid.org/0000-0002-3902-9236>, dialectic.law@gmail.com

Safail I. Gamidov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9128-2714>, safargamidov@yandex.ru

Alina Yu. Popova¹, <https://orcid.org/0000-0003-1163-5602>, alina-dock@yandex.ru

Timur B. Bitsoev², <https://orcid.org/0000-0002-9690-6338>, 6646362@mail.ru

¹ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Varicocele is a common disease that occurs in 35–40% of men with primary infertility and in 80% of men with secondary infertility. Disturbance of microcirculation in the testicles, which occurs during varicocele, lead to ischemia and hypoxia of the testicles, which provoke degenerative changes in all testicular cell populations. Retrograde blood flow from the testicular vein and the external spermatic vein into pampiniform venous plexus leads to an increase of hydrostatic pressure in the testicular vascular system and rise of temperature, and it also contributes to the development of sterile inflammation. Oxidative stress, nitrosative stress, and hypoxia are generally recognized elements of the pathogenesis of infertility associated with varicocele. It is known that when the supraphysiological level of reactive oxygen species in the ejaculate is reached, their concentration disrupts the

structure and function of spermatozoa. Nitric oxide (NO) is involved in the regulation of body temperature, NO-dependent mechanisms may contribute to the increased scrotal temperature during varicocele. The physiological concentration of NO produced by testicular macrophages stimulates steroidogenesis in Leydig cells. However, in the presence of certain reactive oxygen species, NO can transform into peroxynitrite and other strong cytotoxic metabolites, which lead to dysregulation of testosterone synthesis involved in spermatogenesis. Also, manifestations of varicocele among infertile men have decreased expression levels of the testis-specific heat-shock protein, HSPA2, and abnormal methylation of sperm DNA. Therefore, the use of combined antioxidant supplements as part of adjuvant therapy after surgical treatment or as an independent application in some clinical cases appears to be an adequate strategy to optimize fertility in patients with varicocele. In this review, we evaluated the importance of various antioxidants, such as vitamin E, folic acid, carnitine, inositol, arginine, acetylcysteine, zinc, selenium in spermatogenesis and their effect on reproductive function during varicocele.

Keywords: varicocele, oxidative stress, antioxidant therapy, spermatogenesis, reproductive function

For citation: Shatylo T.V., Gamidov S.I., Popova A.Yu., Bitsoev T.B. The role of antioxidants in the treatment of infertile men with varicocele. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(13):23–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-23-33>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Варикоцеле является распространенным состоянием, встречающимся у 10–20% мужчин в общей популяции. У мужчин с первичным бесплодием этот показатель составляет 35–40%, а у мужчин из пар с вторичным бесплодием может достигать и 80% [1]. При этом стоит помнить, что мужчины с клиническим варикоцеле могут не иметь проблем с наступлением спонтанной беременности в браке [2]. С возрастом встречаемость варикоцеле возрастает, что характерно для сосудистой патологии. Каждые 10 лет вероятность наличия варикоцеле у мужчины возрастает на 10% [3]. Нередко оно диагностируется в подростковом возрасте и со временем прогрессирует. Варикоцеле, прооперированное в детстве или во взрослом возрасте, нередко рецидивирует [4]. Причем репродуктивный потенциал и наступление естественной беременности после повторной варикоцелэктомии напрямую зависят от метода хирургического лечения, после которого произошел рецидив [5]. Чаще всего при первичной диагностике выявляется именно левостороннее варикоцеле [6]. До сих пор многие специалисты считают, что оно встречается исключительно слева. Однако на фоне варикоцеле может наблюдаться дисфункция обоих яичек и, соответственно, бесплодие [7, 8]. Детальные ангиографические исследования установили, что у 84% пациентов варикоцеле является двусторонним, причем венозные коллатерали и шунты на разных уровнях встречались с одинаковой частотой как слева, так и справа [9]. Это может объяснить меньшую эффективность односторонней варикоцелэктомии. Более явная манифестация варикоцеле с левой стороны может быть обусловлена большей линейной протяженностью венозных сосудов. Нарушение микроциркуляции в яичке приводит к ишемии и гипоксии, провоцирующим дегенеративные изменения всех тестикулярных клеточных популяций, включая герминальный эпителий. Ретроградный кровоток из яичковой и кремастерных вен в гроздьевидное сплетение приводит к повышению гидростатического давления в сосудистой сети яичка и подъему температуры, а также

способствует развитию асептического воспаления [8, 10]. Структурные и биохимические изменения с постепенным истощением клеток сперматогенеза способны привести к олигозооспермии или даже азооспермии [11]. Гипотетически варикоцеле может нарушать люмикринную регуляцию семявыносящего протока и добавочных половых желез, что отражается на объеме эякулята [12]. Известно, что при длительно существующем выраженном варикоцеле изменяется и объем яичек. Общеизвестными элементами патогенеза бесплодия, ассоциированного с варикоцеле, являются оксидативный стресс, нитрозативный стресс и гипоксия [13–17].

ВАРИКОЦЕЛЕ И АКТИВНЫЕ ФОРМЫ КИСЛОРОДА И АЗОТА

Активные формы кислорода (АФК) участвуют практически во всех физиологических процессах, сопровождающих сперматогенез и созревание сперматозоидов. В оптимальной концентрации они необходимы для пролиферации сперматогоний и созревания поздних герминальных клеток: от диплоидных до гаплоидных. Однако при достижении супрафизиологического уровня их концентрация нарушает структуру и функцию сперматозоидов [18]. Кроме того, оксидативный стресс является основным этиологическим фактором повреждения генетического материала сперматозоидов [19].

Избыток АФК является одним из проявлений варикоцеле, что продемонстрировали экспериментальные исследования на животных и клинические исследования с участием человека [20, 21]. В связи с этим довольно большое количество исследований было посвящено оценке роли антиоксидантов у пациентов с бесплодием на фоне варикоцеле. Некоторые из работ были выполнены на животных моделях с индуцированным варикоцеле. Ингредиенты антиоксидантных добавок, дозы, продолжительность терапии и оцениваемые параметры – все это разнилось между исследованиями, но несмотря на это, можно сделать вывод о наличии положительного влияния антиоксидантов на сперматогенез, показатели стандарт-

ной спермограммы и продвинутых спермиологических тестов [22, 23].

С целью количественной оценки выраженности оксидативного стресса оцениваются разнообразные маркеры, включая активность естественных ферментных антиоксидантных систем и содержание молекул, участвующих в работе неферментных антиоксидантных систем. Также проводится оценка общей антиоксидантной активности и тиолового статуса. Снижение антиоксидантной активности и содержания неферментных антиоксидантов наблюдалось при сравнении с группой контроля без варикоцеле в исследованиях как на животных, так и с людьми. Продemonстрировано окислительное повреждение структурных элементов тестикулярной ткани и сперматозоидов [23–27]. В связи с этим антиоксидантная терапия представляется адекватной стратегией для оптимизации фертильности у пациентов с варикоцеле. Сообщается также о положительном эффекте от назначения антиоксидантов после варикоцелэктомии в виде адъювантной терапии [28]. Более того, оксидативный стресс зачастую скрывается под маской другого состояния, и поэтому стандартное лечение без сопутствующей коррекции оксидативного стресса не всегда приводит к желаемому результату [29].

Избыток активных форм азота (АФА), таких как нитрозилированные молекулы, также встречается у пациентов с варикоцеле. Например, было показано значительно более высокое содержание оксида азота (NO) в плазме крови, полученной из яичковой и кубитальной вен, по сравнению с фертильными субъектами без варикоцеле [15, 16]. У лабораторных животных с индуцированным варикоцеле активность NO-синтазы в клетках Лейдига была повышена. При этом была отмечена корреляция между уровнем NO в семенной вене и NO-опосредованным стрессом тестикулярной ткани [30]. Поскольку NO участвует в регуляции температуры тела, не исключено, что NO-зависимые механизмы вносят свой вклад в повышение температуры мошонки при варикоцеле. Оксид азота может даже усугублять варикоцеле, выступая в роли вазодилатора для яичковой вены [31]. Таким образом, формируется порочный круг с повышением температуры в мошонке, накоплением АФК и АФА, а также повреждением клеточных элементов яичек [32].

Гипоксия, характерная для варикоцеле, также провоцирует генерацию NO, что является компенсаторным механизмом [33]. В присутствии некоторых АФК, таких как супероксид-анион, NO может превращаться в пероксинитрит, являющийся сильным цитотоксическим метаболитом [34]. Физиологическая концентрация NO, создаваемая тестикулярными макрофагами, стимулирует стероидогенез в клетках Лейдига [35]. Таким образом, избыточная конверсия NO в пероксинитрит и другие продукты может приводить к дисрегуляции синтеза тестостерона, от которого зависит активность сперматогенеза. АФА являются важным элементом патогенеза бесплодия, ассоциированного с варикоцеле. На этот патогенетический фактор тоже может повлиять антиоксидантная терапия. Однако разные антиоксидантные молекулы могут обла-

дать неодинаковой активностью в отношении АФК или АФА. Так, известно, что α -токоферол и γ -токоферол избирательно действуют на АФК и АФА соответственно [36, 37].

ЭКСПРЕССИЯ ТЕСТИКУЛЯРНЫХ БЕЛКОВ ТЕПЛОвого ШОКА ПРИ ВАРИКОЦЕЛЕ

Одним из клеточных защитных механизмов при различных воздействиях является экспрессия белков-шаперонов из семейства белков теплового шока [38]. Установлено, что шапероны являются элементом синаптного комплекса [39]. Также они регулируют укладку и обратное раскручивание вторичной структуры белка на разных этапах клеточного цикла [40]. Поддержка целостности клеточной ДНК также является одной из функций белков теплового шока [41]. Один из белков этого семейства – HSPA2 (Heat Shock Protein Family A (Hsp70) Member 2) – является тестикулярно-специфическим. Снижение уровня экспрессии HSPA2 выявлено у бесплодных мужчин в сравнении с фертильными [42, 43]. Низкая экспрессия белков теплового шока в яичках была ассоциирована с различными репродуктивными нарушениями, включая олигозооспермию и азооспермию [44]. Также снижение экспрессии шаперонов сопровождается хромосомные аномалии сперматозоидов и повышение фрагментации их ДНК [41]. Была продемонстрирована связь этой протеомной аномалии с тератозооспермией, ассоциированной с ретенцией цитоплазматической капли, и низкой способностью связываться с блестящей оболочкой ооцита [45, 46]. Нет ничего удивительного в том, что все это сказывается на результативности протоколов вспомогательных репродуктивных технологий. Так, Y. Tian et al. сообщили о низкой тестикулярной экспрессии HSPA2 у мужчин, чьи сперматозоиды давали низкую частоту фертилизации в результате интрацитоплазматической инъекции (ICSI) [47].

В эксперименте на животных с индуцированным варикоцеле было показано, что снижение экспрессии Hsp70–2 (ортолог HSPA2 у крыс) сопровождается альтерацией эндокринного статуса и критическим снижением суммарной антиоксидантной активности [48]. Также одно из исследований на животных предполагает, что Hsp70–2 играет важную роль в регуляции температуры органов мошонки [49].

M.H. Nasr-Esfahani et al., приняв во внимание роль шаперонов в укладке вторичной структуры белка и значение протаминов в упаковке ДНК сперматозоидов, сравнили экспрессию HSPA2, конденсацию хроматина и целостность ДНК сперматозоидов до и после хирургического лечения варикоцеле 2–3-й степени [50]. Варикоцелэктомия приводила к купированию локальной гипертермии, что сопровождалось ир-регуляцией экспрессии HSPA2 и более качественной упаковкой ядерного материала сперматозоида, вероятно, из-за оптимизации процессов укладки белка. Белок теплового шока HSPA2 играет значимую роль в патофизиологии бесплодия при варикоцеле.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ АЛЬТЕРАЦИИ ПРИ ВАРИКОЦЕЛЕ

Клеткой с самым выраженным метилированием ДНК у млекопитающих является сперматозоид. После оплодотворения ооцит выполняет селективное деметилирование хроматина сперматозоида перед слиянием двух пронуклеусов, тем самым устанавливая специфические паттерны метилирования отцовской и материнской ДНК, влияющие на эмбриональное развитие. Любая альтерация отцовской эпигенетической информации может нанести вред формирующемуся плоду или здоровью потомства в будущих поколениях. Оксидативный стресс является известным драйвером метилирования ДНК [51]. В связи с этим пациенты с варикоцеле имеют повышенный риск аномального метилирования ДНК сперматозоидов. М. Bahreinian et al. продемонстрировали, что у бесплодных мужчин с варикоцеле значительно снижена степень метилирования ДНК сперматозоидов при повышении показателей фрагментации и оксидативного стресса [52]. Было также показано, что варикоцелэктомия улучшает метилирование ДНК сперматозоидов у бесплодных мужчин с олигозооспермией [53]. Окислительное повреждение ДНК, приводящее к появлению окисленного гуанозина, может снизить эффективность метилирования расположенных рядом остатков цитозина и вызвать гипометилирование [54]. Эффект АФК будет зависеть от этапа, на котором происходит экспозиция герминальных клеток. Во время сперматогенеза ядро более уязвимо, так как хроматин организован все еще по соматическому типу. Насыщение паренхимы яичка АФК при варикоцеле будет приводить к более интенсивному нарушению метилирования ДНК сперматозоидов. Во время спермиогенеза или дозревания сперматозоидов в придатке яичка высокая концентрация АФК будет приводить к гипометилированию доступных участков хроматина. Описан полиморфизм A1298C гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), более часто встречающийся у мужчин с варикоцеле, который является дополнительным генетическим фактором риска для бесплодия [55]. Позже была выявлена ассоциативная связь аллеля 1298C гена MTHFR с риском развития астенозооспермии [56].

АНТИОКСИДАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ БЕСПЛОДИИ НА ФОНЕ ВАРИКОЦЕЛЕ

Одним из эффективных способов коррекции вышеописанных нарушений у мужчин с варикоцеле, помимо самого хирургического лечения, является применение комбинированных антиоксидантных добавок. В отдельных случаях они могут применяться самостоятельно, например, в случае категорического отказа пациента от операции, а иногда могут применяться в составе так называемой адъювантной терапии бесплодия после хирургического лечения [57]. Учитывая безопасность, высокую эффективность и легкую доступность антиоксидантных препаратов, целесообразно их использование в качестве эмпирической терапии мужчин в процессе

прегравидарной подготовки и перед участием в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [58]. Для достижения максимального эффекта предпочтительна комбинированная терапия с сочетанием разных компонентов антиоксидантной активности [59].

Жирорастворимый витамин Е является одним из компонентов подобных добавок. Это эффективный биологический антиоксидант, защищающий клетки от действия свободных радикалов. В отношении клеток мужской репродуктивной системы он служит мембранопротектором, предохраняющим сперматозоиды от воздействия АФК [60]. Дефицит витамина Е способен приводить к бесплодию у людей и животных [61]. В исследовании с включением α -токоферола в культуральную среду при экстракорпоральном оплодотворении было продемонстрировано его положительное влияние на жизнеспособность, подвижность, целостность ДНК и сохранность акросомальной реакции сперматозоидов, полученных у мужчин с тератозооспермией [62]. У крыс с индуцированным варикоцеле применение витамина Е в суточной дозе 200 МЕ на 1 кг массы тела приводило к снижению продукции АФК и улучшению апоптотического индекса [63]. Совместное применение токоферола и дексаметазона у животных на протяжении 60 дней вызывало регресс варикоцеле-индуцированных изменений в тестикулярной ткани, который коррелировал с гиперэкспрессией шаперона Hsp70–2 [64]. Похожие результаты у крыс давала комбинация витамина Е и тестостерона, повышающая суммарную антиоксидантную способность, активность супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы [65]. При этом снижался уровень малонового диальдегида и возрастала экспрессия протективных белков теплового шока. Рандомизированное клиническое исследование показало, что прием комбинированной антиоксидантной добавки с содержанием витамина Е улучшал показатели количества и подвижности сперматозоидов после варикоцелэктомии [66].

Фолаты нужны для синтеза нуклеиновых кислот и являются значимым для сперматогенеза микронутриентом. Фолиевая кислота способна связывать свободные радикалы и подавлять перекисное окисление липидов [67]. Применение фолиевой кислоты после хирургического лечения варикоцеле приводило к более быстрому восстановлению концентрации сперматозоидов, и этот эффект усиливался при одновременном назначении сульфата цинка [68]. По сравнению с плацебо комбинация фолиевой кислоты и цинка приводила к более выраженному повышению уровня ингибина В в периферической крови после варикоцелэктомии, а также влияла на антиоксидантную активность и уровень АФК и АФА [69]. В сочетании с пентоксифиллином фолиевая кислота приводила к повышению доли морфологически нормальных сперматозоидов у мужчин с варикоцеле [70].

Карнитин является непротеиногенной аминокислотой, производной от метионина и лизина. Он участвует в окислении жирных кислот и способствует их перемещению из цитозоля в митохондрии в пределах клеток. Другой его

ролью является стабилизация клеточных мембран и борьба с повреждением, причиняемым свободными радикалами. Уровень L-карнитина в придатке яичка в 2000 раз выше, чем в сыворотке крови, а значит, он может являться важным люминальным фактором, регулирующим созревание сперматозоидов [71]. В исследовании на крысах применение карнитина (84,5 мг/кг два раза в сутки) и мелоксикама (0,6 мг/кг каждые 4 дня) на протяжении 12 нед. приводило к значительному восстановлению функциональных клеток Лейдига на фоне индуцированного варикоцеле [72]. В клиническом исследовании изучалось влияние L-карнитина и цинноксикама на показатели спермограммы у 123 пациентов с олигоастенотератозооспермией [73]. При этом у пациентов с варикоцеле через 6 мес. отмечались значительное улучшение показателей спермограммы и наступление беременности у некоторых пар. Согласно некоторым данным, применение высоких доз L-карнитина при варикоцеле может иметь сопоставимую с варикоцелэктомией результативность в плане изменений показателей спермограммы, но это мнение не является общепринятым [74].

Карбоциклический углевод инозитол иногда называют витамином B8, но это не совсем корректно, так как он может в некотором количестве синтезироваться в организме человека из глюкозы. Это соединение не является типичным компонентом антиоксидантных добавок, но в последнее время появляется в составе комбинированных препаратов для лечения мужского бесплодия. Оксидативный стресс эндоплазматического ретикулума вызывает активацию нескольких киназных систем, включая инозитол-зависимую трансмембранную киназу / эндорибонуклеазу-1 [75]. Именно стресс эндоплазматического ретикулума в недавних публикациях рассматривается как важный фактор, вызывающий нарушения сперматогенеза при варикоцеле, а значимая роль в развитии клеточного ответа на этот стресс отводится инозитол-зависимым ферментам [76]. Экспериментально установлено, что активация инозитол-зависимой системы p-IRE1 α оказывает защитное действие против варикоцеле-индуцированного оксидативного повреждения яичка [77]. Протонная магнитно-резонансная спектрография выявила снижение концентрации мио-инозитола в яичках у бесплодных пациентов с варикоцеле по сравнению с контрольной группой, сопоставимой по возрасту [78]. Итальянские авторы продемонстрировали, что инозитол значительно улучшает подвижность сперматозоидов при вискозипатии эякулята, но при нарушениях сперматогенеза на фоне варикоцеле работает несколько хуже [79]. Очевидно, что для достижения оптимальных результатов инозитол необходимо комбинировать с другими действующими компонентами.

В семенной жидкости в значительной концентрации содержится аминокислота аргинин, являющаяся предшественником оксида азота, важнейшей молекулы-мессенджера, участвующей в т.ч. в регуляции сперматогенеза и подвижности гамет [80]. В исследовании F.T.L. Neto et al. было зафиксировано сниженное содержание аргинина в семенной жидкости бесплодных мужчин с варико-

целе, что позволяет предположить наличие гомеостатического ответа на ишемию яичка, заключающуюся в продукции большого количества NO с повышенным потреблением аргинина [81].

Роль ацетилцистеина в терапии мужского бесплодия неоднозначна, но он может применяться с целью снижения вязкости спермы при вискозипатии и связывания АФК [82]. В рамках клинического исследования R. Jannatifar et al. применение ацетилцистеина по 600 мг в сутки приводило к улучшению по всем основным показателям спермограммы, тогда как фрагментация ДНК сперматозоидов и дефекты протаминизации встречались реже [83].

Герминальные клетки функционируют в присутствии определенной концентрации ионов цинка. Этот микроэлемент интегрируется в структуры хвоста сперматозоида во время спермиогенеза [84, 85]. Также без цинка невозможна работа супероксиддисмутазы, которая регулирует обезвреживание свободных радикалов и снижает уровень АФК [86]. Была отмечена положительная корреляция между уровнем цинка в семенной плазме и количеством сперматозоидов у пациентов с варикоцеле [87]. В одном проспективном исследовании оценивались показатели качества эякулята у 179 мужчин, наблюдавшихся с варикоцеле по крайней мере на протяжении одного года. При этом была выявлена обратная корреляция между концентрацией цинка и фрагментацией ДНК сперматозоидов [88]. H. Takihara et al. назначали сульфат цинка по 440 мг в сутки в качестве монотерапии или после выполненной варикоцелэктомии [89]. Подвижность сперматозоидов повышалась в течение 2–12 мес. терапии цинком. Частота наступления беременности в группе пациентов, получавших цинк, составила 27,7%, а в группе пациентов, которым выполнялась операция по поводу варикоцеле и назначался цинк, – 50%. Сочетание сульфата цинка и фолата повышало уровень ингибина В у пациентов, подвергшихся варикоцелэктомии [70]. Отмечено также повышение активности супероксиддисмутазы в семенной плазме на фоне применения этой комбинации [68]. В неослепленном исследовании пациентам с бесплодием на фоне варикоцеле назначали цинк по 66 мг/сут, пентоксифиллин по 1200 мг/сут и фолиевую кислоту по 5 мг/сут на 3 мес. [69]. Положительные изменения в морфологии сперматозоидов после этой терапии сохранялись по крайней мере 4 нед.

Роль селена в процессах сперматогенеза у млекопитающих обусловлена главным образом его наличием в составе двух белков: селенопротеина Р и фосфолипид-гидропероксид-глутатионпероксидазы [90]. Содержание селена в семенной плазме при варикоцеле коррелирует с концентрацией, подвижностью и долей морфологически нормальных сперматозоидов [87]. Однако как дефицит, так и избыток селена могут негативно отражаться на фертильности. В лабораторных условиях у мышей наблюдались аномалии эпидидимальных сперматозоидов при диете с дефицитом селена или с его избытком [91]. В этих образцах отмечалась неполная конденса-

сация хроматина и разрывы цепочек ДНК. Дело в том, что недостаток и избыток селена в равной мере приводят к усилению перекисного окисления липидов и активации NF-κB с генерацией высокого количества свободных радикалов [92, 93]. Применение селена приводило к значительному улучшению качества сперматозоидов у крыс с индуцированным варикоцеле, а также повышало активность глутатионпероксидазы, каталазы и супероксиддисмутазы [94]. Также введение селенита натрия снижало уровень малонового диальдегида и улучшало гистологическую структуру яичек у этих лабораторных животных.

Таким образом, все вышеперечисленные нутриенты могут оказать положительное влияние на репродуктивную функцию при варикоцеле, но их эффект может быть дозозависимым и более выраженным в комбинации с другими молекулами. В связи с этим оптимальным является их применение в составе комбинированных официальных препаратов, таких как Актиферт-Андро, который на сегодняшний день является единственным средством с подобным составом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значительная роль в лечении мужского бесплодия, ассоциированного с варикоцеле, отводится антиоксидантным препаратам в рамках адъювантной терапии после хирургического лечения либо в качестве самостоятельного применения в некоторых клинических случаях. С этой целью может быть использовано большое количество различных нутриентов, оказывающих антиоксидантное действие с другими положительными биологическими эффектами. Однако для достижения наилучшего результата предпочтительной выглядит комбинированная терапия с сочетанием разных компонентов с антиоксидантной активностью. Оптимальным вариантом является применение комбинированных официальных препаратов, таких как Актиферт-Андро, эффективных в процессе прегравидарной подготовки и перед участием в протоколах ВРТ.



Поступила / Received 07.08.2021

Поступила после рецензирования / Revised 26.08.2021

Принята в печать / Accepted 26.08.2021

Список литературы

1. Alsaikhan B., Alrabeeah K., Delouy G., Zini A. Epidemiology of Varicocele. *Asian J Androl.* 2016;18(2):179–181. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.172640>.
2. Андреев Р.Ю., Раснер П.И., Малхасян В.А., Фомин В.С., Пушкарь Д.Ю. Варикоцеле – что нам о нем известно? *Московский хирургический журнал.* 2019;5(24–31). <https://doi.org/10.17238/issn2072-3180.2019.5.24-31>.
3. Levinger U., Gornish M., Gat Y., Bachar G.N. Is Varicocele Prevalence Increasing with Age? *Andrologia.* 2007;39(3):77–80. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2007.00766.x>.
4. Rotker K., Sigman M. Recurrent Varicocele. *Asian J Androl.* 2016;18(2):229–233. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.171578>.
5. Гамидов С.И., Шатылко Т.В., Бицоев Т.Б., Гасанов Н.Г., Маммаев Р.У. Репродуктивная функция у мужчин с рецидивами варикоцеле. *Акушерство и гинекология.* 2020;4(4):176–181. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.4.176-181>.
6. Chung J.M., Lee S.D. Current Issues in Adolescent Varicocele: Pediatric Urological Perspectives. *World J Mens Health.* 2018;36(2):123–131. <https://doi.org/10.5534/wjmh.170053>.
7. Skoog S.J., Roberts K.P., Goldstein M., Pryor J.L. The Adolescent Varicocele: What's New with an Old Problem in Young Patients? *Pediatrics.* 1997;100(1):112–121. <https://doi.org/10.1542/peds.100.1.112>.
8. Jarow J.P. Effects of Varicocele on Male Fertility. *Hum Reprod Update.* 2001;7(1):59–64. <https://doi.org/10.1093/humupd/7.1.59>.
9. Gendel V., Haddadin I., Noshier J.L. Antegrade Pampiniform Plexus Venography in Recurrent Varicocele: Case Report and Anatomy Review. *World J Radiol.* 2011;3(7):194–198. <https://doi.org/10.4329/wjr.v3.i7.194>.
10. Kantartzis P.D., Goulis C.D., Goulis G.D., Papadimas I. Male Infertility and Varicocele: Myths and Reality. *Hippokratia.* 2007;11(3):99–104. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19582201/>.
11. Will M.A., Swain J., Fode M., Sonksen J., Christman G.M., Ohl D. The Great Debate: Varicocele Treatment and Impact on Fertility. *Fertil Steril.* 2011;95(3):841–852. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.01.002>.
12. Oliva A., Multigner L. Chronic Epididymitis and Grade III Varicocele and Their Associations with Semen Characteristics in Men Consulting for Couple Infertility. *Asian J Androl.* 2018;20(4):360–365. <https://doi.org/10.4103/aja.aja.78.17>.
13. 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;18(2):186–193. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.170441>.
14. Lorian K., Kadkhodae M., Kianian F., Abdi A., Sadeghipour H.R., Seifi B. Oxidative Stress, Nitric Oxide and Inflammation in the Pathophysiology of Varicocele and the Effect of Hydrogen Sulfide as a Potential Treatment. *Physiol Pharmacol.* 2019;23:249–260. Available at: https://www.researchgate.net/publication/338645934_Oxidative_stress_nitric_oxide_and_inflammation_in_the_pathophysiology_of_varicocele_and_the_effect_of_hydrogen_sulfide_as_a_potential_treatment/.
15. Kahraman C.Y., Tasdemir S., Sahin I., Ozdemir E.B., Yeralı O., Ziyapak T. et al. The Relationship between Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene (NOS3) Polymorphisms, NOS3 Expression, and Varicocele. *Genet Testing Mol Biomarkers.* 2016;20(4):191–196. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2015.0294>.
16. Kiziler A.R., Aydemir B., Guzel S., Yazici C.M., Gulyasar T., Malkoc E., Acar A. Comparison of before and after Varicocele Levels of Trace Elements, Nitric Oxide, Asymmetric Dimethylarginine and Malondialdehyde in the Seminal Plasma and Peripheral and Spermatic Veins. *Biol Trace Elem Res.* 2015;167(2):172–178. <https://doi.org/10.1007/s12011-015-0303-x>.
17. Uribe P., Bogue T.F., Sanchez R., Villegas J.V. Peroxynitrite-mediated Nitrosative Stress Decreases Motility and Mitochondrial Membrane Potential in Human Spermatozoa. *Mol Hum Reprod.* 2015;21(3):237–243. <https://doi.org/10.1093/molehr/gau107>.
18. Guerriero G., Trocchia S., Abdel-Gawad F.K., Ciarcia G. Roles of Reactive Oxygen Species in the Spermatogenesis Regulation. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;22(5):56. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00056>.
19. Безруков Е.А., Проскура А.В. Взаимосвязь окислительного стресса и повреждения генетического материала сперматозоидов. *Проблемы репродукции.* 2016;22(6):103–109. <https://doi.org/10.17116/repro2016226103-109>.
20. Razi M., Sadrkhanloo R.A., Malekinejad H., Sarrafzadeh-Rezaei F. Testicular Biochemical Alterations Following Experimental Varicocele in Rats. *Iran J Reprod Med.* 2012;10(3):209–218. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4165963>.
21. Ghandehari-Alavijeh R., Tavalaee M., Zohrabi D., Foroosan-Broojeni S., Abbasi H., Nasr-Esfahani M.H. Hypoxia Pathway Has More Impact Than Inflammation Pathway on Etiology of Infertile Men with Varicocele. *Andrologia.* 2019;51(2):e13189. <https://doi.org/10.1111/and.13189>.
22. Wang J., Wang T., Ding W., Wu J., Wu G., Wang Y. et al. Efficacy of Antioxidant Therapy on Sperm Quality Measurements after Varicocele: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Andrologia.* 2019;51(10):e13396. <https://doi.org/10.1111/and.13396>.
23. Kizilay F., Altay B. Evaluation of the Effects of Antioxidant Treatment on Sperm Parameters and Pregnancy Rates in Infertile Patients after Varicocele: A Randomized Controlled Trial. *Int J Impot Res.* 2019;31(6):424–431. <https://doi.org/10.1038/s41443-018-0109-4>.
24. Gul M., Bugday M.S., Erel O. Thiol-Disulphide Homeostasis as an Oxidative Stress Marker in Men with Varicocele. *Andrologia.* 2018;50(4):e12982. <https://doi.org/10.1111/and.12982>.
25. Gok B., Gok G., Koc E., Hamidi N., Alija A., Asil E. et al. The Change in Thiol-Disulphide Homeostasis Levels as an Oxidative Stress Marker after Varicocele: Is There a Relationship with Sperm Parameters? *Andrologia.* 2020;52(3):e13515. <https://doi.org/10.1111/and.13515>.
26. Lu X.L., Liu J.J., Li J.T., Yang Q.A., Zhang J.M. Melatonin Therapy Adds Extra Benefit to Varicocele: A Randomized Controlled Trial. *Andrologia.* 2018;50(6):e13033. <https://doi.org/10.1111/and.13033>.
27. Karna K.K., Choi B.R., Kim M.J., Kim H.K., Park J.K. The Effect of Schisandra Chinensis Baillon on Cross-Talk between Oxidative Stress, Endoplasmic

- Reticulum Stress, and Mitochondrial Signaling Pathway in Testes of Varicocele-Induced SD Rat. *Int J Mol Sci.* 2019;20(22):5785. <https://doi.org/10.3390/ijms20225785>.
28. Dutta S., Majzoub A., Agarwal A. Oxidative Stress and Sperm Function: A Systematic Review on Evaluation and Management. *Arab J Urol.* 2019;17(2):87–97. <https://doi.org/10.1080/2090598X.2019.1599624>.
 29. Кульченко Н.Г. Основные виды антиоксидантной терапии патоспермии. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье.* 2018;(1):41–48. Режим доступа: <https://repository.rudn.ru/ru/records/article/record/13555/>.
 30. De Stefani S., Silingardi V., Micali S., Mofferdin A., Sighinolfi M.C., Celia A. et al. Experimental Varicocele in the Rat: Early Evaluation of the Nitric Oxide Levels and Histological Alterations in the Testicular Tissue. *Andrologia.* 2005;37(4):115–118. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2005.00660.x>.
 31. Ozbek E., Turkoz Y., Gokdeniz R., Davarci M., Ozugurlu F. Increased nitric Oxide Production in the Spermatic Vein of Patients with Varicocele. *Eur Urol.* 2000;37(2):172–175. <https://doi.org/10.1159/000020135>.
 32. Reyes J.G., Farias J.G., Henriquez-Olavarrieta S., Madrid E., Parraga M., Zepeda A.B., Moreno R.D. The Hypoxic Testicle: Physiology and Pathophysiology. *Oxid Med Cell Longev.* 2012;929285. <https://doi.org/10.1155/2012/929285>.
 33. Allen J.D., Gow A.J. Nitrite, NO and Hypoxic Vasodilation. *Bri J Pharmacol.* 2009;158(7):1653–1654. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00447.x>.
 34. Jourdeheil D., Jourdeheil F. L., Kutchukian P.S., Musah R.A., Wink D.A., Grisham M.B. Reaction of Superoxide and Nitric Oxide with Peroxynitrite. Implications for Peroxynitrite-Mediated Oxidation Reactions *in vivo*. *J Biol Chem.* 2001;276(31):28799–28805. <https://doi.org/10.1074/jbc.M102341200>.
 35. Hutson J.C. Physiologic Interactions between Macrophages and Leydig Cells. *Exp Biol Med (Maywood).* 2006;231(1):1–7. <https://doi.org/10.1177/153537020623100101>.
 36. Gharagozloo P., Gutiérrez-Adán A., Champroux A., Noblanc A., Kocer A., Calle A. et al. A Novel Antioxidant Formulation Designed to Treat Male Infertility Associated with Oxidative Stress: Promising Preclinical Evidence from Animal Models. *Hum Reprod.* 2016;31(2):252–262. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev302>.
 37. Pahrudin Arrozi A., Shukri S.N.S., Wan Ngah W.Z., Mohd Yusof Y.A., Ahmad Damanhuri M.H., Jagar F., Makpol S. Comparative Effects of Alpha- and Gamma-Tocopherol on Mitochondrial Functions in Alzheimer's Disease *in vitro* Model. *Sci Rep.* 2020;10(1):8962. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65570-4>.
 38. Dun M.D., Aitken R.J., Nixon B. The Role of Molecular Chaperones in Spermatogenesis and the Post-Testicular Maturation of Mammalian Spermatozoa. *Hum Reprod Update.* 2012;18(4):420–435. <https://doi.org/10.1093/humupd/dms009>.
 39. Georgopoulos C., Welch W.J. Role of the Major Heat Shock Proteins as Molecular Chaperones. *Annu Rev Cell Biol.* 1993;9:601–634. <https://doi.org/10.1146/annurev.cb.09.110193.003125>.
 40. Craig E.A., Gambill B.D., Nelson R.J. Heat Shock Proteins: Molecular Chaperones of Protein Biogenesis. *Microbiol Rev.* 1993;57(2):402–414. <https://doi.org/10.1128/mr.57.2.402-414.1993>.
 41. Kovanci E., Kovacs T., Moretti E., Vigue L., Bray-Ward P., Ward D.C., Huszar G. FISH Assessment of Aneuploidy Frequencies in Mature and Immature Human Spermatozoa Classified by the Absence or Presence of Cytoplasmic Retention. *Hum Reprod.* 2001;16(6):1209–1217. <https://doi.org/10.1093/humrep/16.6.1209>.
 42. Yeşilli C., Mungan G., Seçkiner I., Akduman B., Açıkgöz S., Altan K., Mungan A. Effect of Varicocele on Sperm Creatine Kinase, HspA2 Chaperone Protein (Creatine Kinase-M Type), LDH, LDH-X, and Lipid Peroxidation Product Levels in Infertile Men with Varicocele. *Urology.* 2005;66(3):610–615. <https://doi.org/10.1016/j.urol.2005.03.078>.
 43. Lima S.B., Cenedeze M.A., Bertolla R.P., Filho P.A., Oehninger S., Cedenho A.P. Expression of the HSPA2 Gene in Ejaculated Spermatozoa from Adolescents with and without Varicocele. *Fertil Steril.* 2006;86(6):1659–1663. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.05.030>.
 44. Motiei M., Tavalae M., Rabiei F., Hajhosseini R., Nasr-Esfahani M.H. Evaluation of HSPA2 in Fertile and Infertile Individuals. *Andrologia.* 2013;45(1):66–72. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2012.01315.x>.
 45. Cayli S., Sakkas D., Vigue L., Demir R., Huszar G. Cellular Maturity and Apoptosis in Human Sperm: Creatine Kinase, Caspase-3 and Bcl-XL Levels in Mature and Diminished Maturity Sperm. *Mol Hum Reprod.* 2004;10(5):365–372. <https://doi.org/10.1093/molehr/gah050>.
 46. Huszar G., Ozenci C.C., Cayli S., Zavaczki Z., Hansch E., Vigue L. Hyaluronic acid Binding by Human Sperm Indicates Cellular Maturity, Viability, and Unreacted Acrosomal Status. *Fertil Steril.* 2003;79(5):1616–1624. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(03\)00402-3](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(03)00402-3).
 47. Tian Y., Zhang F., Zhang X., Li L., Wang L., Shi B., Xu J. Depression of HspA2 in Human Testis Is Associated with Spermatogenic Impairment and Fertilization Rate in ICSI Treatment for Azoospermic Individuals. *J Assist Reprod Genet.* 2014;31(12):1687–1693. <https://doi.org/10.1007/s10815-014-0360-7>.
 48. Gholirad S., Razi M., Hassani B.H. Tracing of Zinc and Iron in Experimentally Induced Varicocele: Correlation with Oxidative, Nitrosative and Carbonyl Stress. *Andrologia.* 2017;49(6):e12687. <https://doi.org/10.1111/and.12687>.
 49. Sarge K.D., Cullen K.E. Regulation of Hsp Expression during Rodent Spermatogenesis. *Cell Mol Life Sci.* 1997;53(2):191–197. <https://doi.org/10.1007/pl00000591>.
 50. Nasr-Esfahani M.H., Abbasi H., Mirhosseini Z., Ghasemi N., Razavi S., Tavalae M. et al. Can Altered Expression of HSPA2 in Varicocele Patients Lead to Abnormal Spermatogenesis? *Int J Fertil Steril.* 2010;4(3):104–113. Available at: https://www.researchgate.net/publication/287540751_Can_Altered_Expression_of_HSPA2_in_Varicocele_Patients_Lead_to_Abnormal_Spermatogenesis.
 51. Franco R., Schoneveld O., Georgakilas A.G., Panayiotidis M.I. Oxidative Stress, DNA Methylation and Carcinogenesis. *Cancer Lett.* 2008;266(1):6–11. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.02.026>.
 52. Bahreinian M., Tavalae M., Abbasi H., Kiani-Esfahani A., Shiravi A.H., Nasr-Esfahani M.H. DNA Hypomethylation Predisposes Sperm to DNA Damage in Individuals with Varicocele. *Syst Biol Reprod Med.* 2015;61(4):179–186. <https://doi.org/10.3109/19396368.2015.1020116>.
 53. Tavalae M., Bahreinian M., Barekat F., Abbasi H., Nasr-Esfahani M.H. Effect of Varicolectomy on Sperm Functional Characteristics and DNA Methylation. *Andrologia.* 2015;47(8):904–909. <https://doi.org/10.1111/and.12345>.
 54. Tunc O., Tremellen K. Oxidative DNA Damage Impairs Global Sperm DNA Methylation in Infertile Men. *J Assist Reprod Genet.* 2009;26(9-10):537–544. <https://doi.org/10.1007/s10815-009-9346-2>.
 55. Ucar V.B., Nami B., Acar H., Killing M. Is Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Gene A1298C Polymorphism Related with Varicocele Risk? *Andrologia.* 2015;47(1):42–46. <https://doi.org/10.1111/and.12229>.
 56. Кульченко Н.Г., Мяндина Г.И., Альхеджой Х., Тарасенко Е.В. Влияние полиморфизмов C677T и A1298C гена MTHFR на репродуктивную функцию мужчин. *Урология.* 2020;(2):66–70. <https://doi.org/10.18565/urology.2020.2.66-70>.
 57. Гамидов С.И., Попков В.М., Шатылко Т.В., Попова А.Ю., Королев А.Ю., Овчинников Р.И. и др. Место медикаментозной терапии в лечении мужчин с варикоцеле. *Урология.* 2018;(5):114–121. <https://doi.org/10.18565/urology.2018.5.114-121>.
 58. Ефремов Е.А., Касатонина Е.В., Мельник Я.И., Кастрикин Ю.В., Хизриев Х.З. Применение антиоксидантной терапии с целью преградиварной подготовки мужчины к зачатию. *Проблемы репродукции.* 2018;24(4):89–93. <https://doi.org/10.17116/repro20182404189>.
 59. Гамидов С.И., Шатылко Т.В., Ли К.И., Гасанов Н.Г. Роль антиоксидантных молекул в терапии мужского бесплодия и подготовке мужчины к зачатию ребенка. *Медицинский совет.* 2020;(3):122–129. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-122-129>.
 60. Walczak-Jedrzejowska R., Wolski J.K., Slowikowska-Hilczek J. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Male Fertility. *Cent European J Urol.* 2013;66(1):60–67. <https://doi.org/10.5173/cej.2013.01.art19>.
 61. Rengaraj D., Hong Y.H. Effects of Dietary Vitamin E on Fertility Functions in Poultry Species. *Int J Mol Sci.* 2015;16(5):9910–9921. <https://doi.org/10.3390/ijms16059910>.
 62. Keshtgar S., Fanaei H., Bahmanpour S., Azad F., Ghannadi A., Kazeroni M. *In vitro* Effects of Alpha-Tocopherol on Teratozoospermic Semen Samples. *Andrologia.* 2012;44(5):721–727. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2011.01256.x>.
 63. Cam K., Simsek F., Yuksek M., Turkeri L., Haklar G., Yalcin S., Akdas A. The Role of Reactive Oxygen Species and Apoptosis in the Pathogenesis of Varicocele in a Rat Model and Efficiency of Vitamin E Treatment. *Int J Androl.* 2004;27(4):228–233. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2004.00476.x>.
 64. Khosravanian H., Razi M., Farokhi F., Khosravanian N. Simultaneous Administration of Dexamethasone and Vitamin E Reversed Experimental Varicocele-Induced Impact in Testicular Tissue in Rats; Correlation with Hsp70-2 Chaperone Expression. *Int Braz J Urol.* 2015;41(4):773–790. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBU.2013.0148>.
 65. Khosravanian N., Razi M., Farokhi F., Khosravanian H. Testosterone and Vitamin E Administration Up-Regulated Varicocele-Reduced Hsp70-2 Protein Expression and Ameliorated Biochemical Alterations. *J Assist Reprod Genet.* 2014;31(3):341–354. <https://doi.org/10.1007/s10815-013-0165-0>.
 66. Ardestani Zadeh A., Arab D., Kia N.S., Heshmati S., Amirakhalili S.N. The Role of Vitamin E – Selenium – Folic Acid Supplementation in Improving Sperm Parameters after Varicolectomy: A Randomized Clinical Trial. *Urology J.* 2019;16(5):495–500. <https://doi.org/10.22037/uj.v0i0.4653>.
 67. Joshi R., Adhikari S., Patro B.S., Chattopadhyay S., Mukherjee T. Free Radical Scavenging Behavior of Folic Acid: Evidence for Possible Antioxidant Activity. *Free Radic Biol and Med.* 2001;30(12):1390–1399. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(01\)00543-3](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(01)00543-3).
 68. Azizollahi G., Azizollahi S., Babaei H., Kianinejad M., Baneshi M.R., Nematoollahi-mahani S.N. Effects of Supplement Therapy on Sperm Parameters, Protamine Content and Acrosomal Integrity of

- Varicocelectomized Subjects. *J Assist Reprod Genet.* 2013;30(4):593–599. <https://doi.org/10.1007/s10815-013-9961-9>.
69. Nematollahi-Mahani S.N., Azizollahi G.H., Baneshi M.R., Safari Z., Azizollahi S. Effect of Folic Acid and Zinc Sulphate on Endocrine Parameters and Seminal Antioxidant Level after Varicocelectomy. *Andrologia.* 2014;46(3):240–245. <https://doi.org/10.1111/and.12067>.
 70. Oliva A., Dotta A., Multigner L. Pentoxifylline and Antioxidants Improve Sperm Quality in Male Patients with Varicocele. *Fertil Steril.* 2009;91(45):1536–1539. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.09.024>.
 71. Lenzi A., Sgrò P., Salacone P., Paoli D., Gilio B., Lombardo F. et al. A placebo-Controlled Double-Blind Randomized Trial of the Use of Combined L-Carnitine and L-Acetyl-Carnitine Treatment in Men with Asthenozoospermia. *Fertil Steril.* 2004;81(6):1578–1584. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.10.034>.
 72. Al-Rubiey F.K. Effect of L-Carnitine and Meloxicam Treatment on Testicular Leydig Cell Numbers of Varicocelectomized Rats. *Middle East Fertil Soc J.* 2012;17(1):47–53. <https://doi.org/10.1016/j.mefs.2011.08.009>.
 73. Cavallini G., Ferraretti A.P., Gianaroli L., Biagiotti G., Vitali G. Cinnoxamic and L-Carnitine/Acetyl-L-Carnitine Treatment for Idiopathic and Varicocele-Associated Oligoasthenospermia. *J Androl.* 2004;25(5):761–772. <https://doi.org/10.1002/j.1939-4640.2004.tb02853.x>.
 74. Sofimajidpour H., Ghaderi E., Ganji O. Comparison of the Effects of Varicocelectomy and Oral L-Carnitine on Sperm Parameters in Infertile Men with Varicocele. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(4):PC07-PC10. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/18464.7557>.
 75. Kadowaki H., Nishitoh H. Signaling Pathways from the Endoplasmic Reticulum and Their Roles in Disease. *Genes (Basel).* 2013;4(3):306–333. <https://doi.org/10.3390/genes4030306>.
 76. Hosseini M., Shaygannia E., Rahmani M., Eskandari A., Golsefid A.A., Tavalae M. et al. Endoplasmic Reticulum Stress (ER Stress) and Unfolded Protein Response (UPR) Occur in a Rat Varicocele Testis Model. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;5909306. <https://doi.org/10.1155/2020/5909306>.
 77. Soni K.K., Zhang L.T., Choi B.R., Karna K.K., You J.H., Shin Y.S. et al. Protective Effect of MOTILPERM in Varicocele-Induced Oxidative Injury in Rat Testis by Activating Phosphorylated Inositol Requiring Kinase 1 α (p-IRE1 α) and Phosphorylated c-Jun N-Terminal Kinase (p-JNK) Pathways. *Pharm Biol.* 2018;56(1):94–103. <https://doi.org/10.1080/13880209.2017.1421672>.
 78. Xiropotamou O., Tsili A.C., Astrakas L., Ntorkou A., Maliakas V., Sofikitis N., Argyropoulou M.I. A Preliminary Study of the Biochemical Environment of Infertile Testes with Clinical Varicocele. *Eur J Radiol.* 2020;127:108989. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.108989>.
 79. Scarselli F., Lobascio A.M., Terribile M., Casciani V., Greco P., Franco G. et al. Analysis of MYO-Inositol Effect on Spermatozoa Motility, in Hyper Viscous Ejaculates and in Patients with Grades II and III Varicocele. *Arch Ital Urol Androl.* 2016;88(4):279–283. <https://doi.org/10.4081/aiua.2016.4.279>.
 80. Agarwal A., Hamada A., Esteves S.C. Insight into Oxidative Stress in Varicocele-Associated Male Infertility: Part 1. *Nat Rev Urol.* 2012;9(12):678–690. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2012.197>.
 81. Neto F.T.L., Marques R.A., De Freitas Cavalcanti Filho A., Araujo L.C.N., Lima S.V.C., Pinto L., Silva R.O. 1H NMR-Based Metabonomics for Infertility Diagnosis in Men with Varicocele. *J Assist Reprod Genet.* 2020;37(9):2233–2247. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01896-2>.
 82. Ciftci H., Verit A., Savas M., Yeni E., Erel O. Effects of N-Acetylcysteine on Semen Parameters and Oxidative/Antioxidant Status. *Urology.* 2009;74(1):73–76. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.02.034>.
 83. Jannatifar R., Parivar K., Roodbari N.H., Nasr-Esfahani M.H. The Effect of N-Acetyl-Cysteine on NRF2 Antioxidant Gene Expression in Asthenoteratozoospermia Men: A Clinical Trial Study. *Int J Fertil Steril.* 2020;14(3):171–175. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2020.44411>.
 84. Giali L., Mohammadmoradi S., Javidan A., Sadeghi M.R. Nutritional Modifications in Male Infertility: A Systematic Review Covering 2 Decades. *Nutr Rev.* 2016;74(2):118–130. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuv059>.
 85. Божедомов В.А., Виноградов И.В., Липатова Н.А., Рохликов И.М., Третьяков А.А., Николаева М.А. Бездетный брак: роль мужского фактора (клинические и организационно-методические аспекты). *Акушерство и гинекология.* 2014;(1):70–77. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Bezdetnyi-brak-rol-muzhskogo-faktora-klinicheskie-i-organizacionno-metodicheskie-aspekty.html>.
 86. Cruz K.J.C., De Oliveira A.R.S., Do Nascimento Marreiro D. Antioxidant Role of Zinc in Diabetes Mellitus. *World J Diabetes.* 2015;6(2):333. <https://doi.org/10.4239/wjdv6i2.333>.
 87. Camejo M.I., Abdala L., Vivas-Acevedo G., Lozano-Hernandez R., Angeli-Greaves M., Greaves E.D. Selenium, Copper and Zinc in Seminal Plasma of Men with Varicocele, Relationship with Seminal Parameters. *Biol Trace Elem Res.* 2011;143(3):1247–1254. <https://doi.org/10.1007/s12011-011-8957-5>.
 88. Nguyen T.T., Trieu T.S., Tran T.O., Luong T.L. A. Evaluation of Sperm DNA Fragmentation Index, Zinc Concentration and Seminal Parameters from Infertile Men with Varicocele. *Andrologia.* 2019;51(2):e13184. <https://doi.org/10.1111/and.13184>.
 89. Takiyara H., Cosentino M.J., Cockett A.T. Zinc Sulfate Therapy for Infertile Male with or without Varicocelectomy. *Urology.* 1987;29(6):638–641. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(87\)90111-7](https://doi.org/10.1016/0090-4295(87)90111-7).
 90. Boitani C., Puglisi R. Selenium, a Key Element in Spermatogenesis and Male Fertility. *Adv Exp Med Biol.* 2008;636:65–73. https://doi.org/10.1007/978-0-387-09597-4_4.
 91. Shalini S., Bansal M.P. Dietary Selenium Deficiency as well as Excess Supplementation Induces Multiple Defects in Mouse Epididymal Spermatozoa: Understanding the Role of Selenium in Male Fertility. *Int J Androl.* 2008;31(4):438–449. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2007.00789.x>.
 92. Tugcu V., Gedikbasi A., Mutlu B., Guner E., Uhri M., Andican G. et al. Increased Testicular 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine (8-OHdG) and Inducible Nitric Oxide Synthetase (iNOS) and Nuclear Factor kappaB (NF-kappaB) Expressions in Experimental Rat Varicocele. *Arch Ital Urol Androl.* 2010;82(4):148–153. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21341550/>.
 93. Русецкая Н.Ю., Федотов И.В., Кофтина В.А., Бородулин В.Б. Соединения селена в редокс-регуляции воспаления и апоптоза. *Биомедицинская химия.* 2019;65(3):165–179. <http://doi.org/10.18097/PBMC20196503165>.
 94. Taghizadeh L., Eidi A., Mortazavi P., Rohani A.H. Effect of Selenium on Testicular Damage Induced by Varicocele in Adult Male Wistar Rats. *J Trace Elem Med Biol.* 2017;44:177–185. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2017.08.003>.

References

1. Alsaikhan B., Alrabeeah K., Delouya G., Zini A. Epidemiology of Varicocele. *Asian J Androl.* 2016;18(2):179–181. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.172640>.
2. Andreev R.Yu., Rasner P.I., Malkhasyan V.A., Fomin V.S., Pushkar D.Yu. Varicocele – What Do We Know about It? *Moskovskiy khirurgicheskiy zhurnal = Moscow Surgical Journal.* 2019;5(5):24–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.17238/issn2072-3180.2019.5.24-31>.
3. Levinger U., Gornish M., Gat Y., Bachar G.N. Is Varicocele Prevalence Increasing with Age? *Andrologia.* 2007;39(3):77–80. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2007.00766.x>.
4. Rotker K., Sigman M. Recurrent Varicocele. *Asian J Androl.* 2016;18(2):229–233. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.171578>.
5. Gamidov S.I., Shatylo T.V., Bitsoev T.B., Gasanov N.G., Mammaev R.U. Reproductive Function in Men with Recurrent Varicocele. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2020;4(4):176–181. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2020.4.176-181>.
6. Chung J.M., Lee S.D. Current Issues in Adolescent Varicocele: Pediatric Urological Perspectives. *World J Mens Health.* 2018;36(2):123–131. <https://doi.org/10.5534/wjmh.170053>.
7. Skoog S.J., Roberts K.P., Goldstein M., Pryor J.L. The Adolescent Varicocele: What's New with an Old Problem in Young Patients? *Pediatrics.* 1997;100(1):112–121. <https://doi.org/10.1542/peds.100.1.112>.
8. Jarow J.P. Effects of Varicocele on Male Fertility. *Hum Reprod Update.* 2001;7(1):59–64. <https://doi.org/10.1093/humupd/7.1.59>.
9. Gendel V., Haddadin I., Noshier J.L. Antegrade Pampiniform Plexus Venography in Recurrent Varicocele: Case Report and Anatomy Review. *World J Radiol.* 2011;3(7):194–198. <https://doi.org/10.4329/wjr.v3i7.194>.
10. Kantartzis P.D., Goulis C.D., Goulis G.D., Papadimas I. Male Infertility and Varicocele: Myths and Reality. *Hippokratia.* 2007;11(3):99–104. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19582201/>.
11. Will M.A., Swain J., Fode M., Sonksen J., Christman G.M., Ohl D. The Great Debate: Varicocele Treatment and Impact on Fertility. *Fertil Steril.* 2011;95(3):841–852. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.01.002>.
12. Oliva A., Multigner L. Chronic Epididymitis and Grade III Varicocele and Their Associations with Semen Characteristics in Men Consulting for Couple Infertility. *Asian J Androl.* 2018;20(4):360–365. https://doi.org/10.4103/aja.aja_78_17/.
13. 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;18(2):186–193. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.170441>.
14. Lorian K., Kadkhodae M., Kianian F., Abdi A., Sadeghipour H.R., Seifi B. Oxidative Stress, Nitric Oxide and Inflammation in the Pathophysiology of Varicocele and the Effect of Hydrogen Sulfide as a Potential Treatment. *Physiol Pharmacol.* 2019;23:249–260. Available at: <https://www.research->

- gate.net/publication/338645934.Oxidative_stress_nitric_oxide_and_inflammation_in_the_pathophysiology_of_varicocele_and_the_effect_of_hydrogen_sulfide_as_a_potential_treatment/.
15. Kahraman C.Y., Tasdemir S., Sahin I., Ozdemir E.B., Yarli O., Ziypak T. et al. The Relationship between Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene (NOS3) Polymorphisms, NOS3 Expression, and Varicocele. *Genet Testing Mol Biomarkers*. 2016;20(4):191–196. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2015.0294>.
 16. Kiziler A.R., Aydemir B., Guzel S., Yazici C.M., Gulyasar T., Malkoc E., Acar A. Comparison of before and after Varicocele Levels of Trace Elements, Nitric Oxide, Asymmetric Dimethylarginine and Malondialdehyde in the Seminal Plasma and Peripheral and Spermatic Veins. *Biol Trace Elem Res*. 2015;167(2):172–178. <https://doi.org/10.1007/s12011-015-0303-x>.
 17. Uribe P., Bogue T.F., Sanchez R., Villegas J.V. Peroxynitrite-mediated Nitrosative Stress Decreases Motility and Mitochondrial Membrane Potential in Human Spermatozoa. *Mol Hum Reprod*. 2015;21(3):237–243. <https://doi.org/10.1093/molehr/gau107>.
 18. Guerriero G., Trocchia S., Abdel-Gawad F.K., Ciarcia G. Roles of Reactive Oxygen Species in the Spermatogenesis Regulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;22(5):56. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00056>.
 19. Bezrukov E.A., Proskura A.V. Relation between Oxidative Stress and Sperm DNA Damage. *Problemy reproduktsii = Reproduction Problems*. 2016;22(6):103–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro2016226103-109>.
 20. Razi M., Sadrkhanloo R.A., Malekinejad H., Sarrafzadeh-Rezaei F. Testicular Biohistochemical Alterations Following Experimental Varicocele in Rats. *Iran J Reprod Med*. 2012;10(3):209–218. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4165963>.
 21. Ghandehari-Alavijeh R., Tavalae M., Zohrabi D., Foroosan-Broojeni S., Abbasi H., Nasr-Esfahani M.H. Hypoxia Pathway Has More Impact Than Inflammation Pathway on Etiology of Infertile Men with Varicocele. *Andrologia*. 2019;51(2):e13189. <https://doi.org/10.1111/and.13189>.
 22. Wang J., Wang T., Ding W., Wu J., Wu G., Wang Y. et al. Efficacy of Antioxidant Therapy on Sperm Quality Measurements after Varicocele: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Andrologia*. 2019;51(10):e13396. <https://doi.org/10.1111/and.13396>.
 23. Kizilay F., Altay B. Evaluation of the Effects of Antioxidant Treatment on Sperm Parameters and Pregnancy Rates in Infertile Patients after Varicocele: A Randomized Controlled Trial. *Int J Impot Res*. 2019;31(6):424–431. <https://doi.org/10.1038/s41443-018-0109-4>.
 24. Gul M., Bugday M.S., Erel O. Thiol-Disulphide Homeostasis as an Oxidative Stress Marker in Men with Varicocele. *Andrologia*. 2018;50(4):e12982. <https://doi.org/10.1111/and.12982>.
 25. Gok B., Gok G., Koc E., Hamidi N., Alija A., Asil E. et al. The Change in Thiol-Disulphide Homeostasis Levels as an Oxidative Stress Marker after Varicocele: Is There a Relationship with Sperm Parameters? *Andrologia*. 2020;52(3):e13515. <https://doi.org/10.1111/and.13515>.
 26. Lu X.L., Liu J.J., Li J.T., Yang Q.A., Zhang J.M. Melatonin Therapy Adds Extra Benefit to Varicocele: A Placebo-Controlled, Double-Blind Trial. *Andrologia*. 2018;50(6):e13033. <https://doi.org/10.1111/and.13033>.
 27. Karna K.K., Choi B.R., Kim M.J., Kim H.K., Park J.K. The Effect of Schisandra Chinensis Baillon on Cross-Talk between Oxidative Stress, Endoplasmic Reticulum Stress, and Mitochondrial Signaling Pathway in Testes of Varicocele-Induced SD Rat. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22):5785. <https://doi.org/10.3390/ijms20225785>.
 28. Dutta S., Majzoub A., Agarwal A. Oxidative Stress and Sperm Function: A Systematic Review on Evaluation and Management. *Arab J Urol*. 2019;17(2):87–97. <https://doi.org/10.1080/2090598X.2019.1599624>.
 29. Kulchenko N.G. Antioxidant therapy for patospermia. *Vestnik meditsinskogo instituta "REAVIZ": reabilitatsiya, vrach i zdorov'ye = Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health*. 2018;(1):41–48. (In Russ.) Available at: <https://repository.rudn.ru/records/article/record/13555/>.
 30. De Stefani S., Silingardi V., Micali S., Mofferdin A., Sighinolfi M.C., Celia A. et al. Experimental Varicocele in the Rat: Early Evaluation of the Nitric Oxide Levels and Histological Alterations in the Testicular Tissue. *Andrologia*. 2005;37(4):115–118. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2005.00660.x>.
 31. Ozbek E., Turkoz Y., Gokdeniz R., Davarci M., Ozugurlu F. Increased nitric Oxide Production in the Spermatic Vein of Patients with Varicocele. *Eur Urol*. 2000;37(2):172–175. <https://doi.org/10.1159/000020135>.
 32. Reyes J.G., Farias J.G., Henriquez-Olavarrieta S., Madrid E., Parraga M., Zepeda A.B., Moreno R.D. The Hypoxic Testicle: Physiology and Pathophysiology. *Oxid Med Cell Longev*. 2012;929285. <https://doi.org/10.1155/2012/929285>.
 33. Allen J.D., Gow A.J. Nitrite, NO and Hypoxic Vasodilation. *Bri J Pharmacol*. 2009;158(7):1653–1654. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00447.x>.
 34. Jourdeuil D., Jourdeuil F.L., Kutchukian P.S., Musah R.A., Wink D.A., Grisham M.B. Reaction of Superoxide and Nitric Oxide with Peroxynitrite. Implications for Peroxynitrite-Mediated Oxidation Reactions in vivo. *J Biol Chem*. 2001;276(31):28799–28805. <https://doi.org/10.1074/jbc.M102341200>.
 35. Hutson J.C. Physiologic Interactions between Macrophages and Leydig Cells. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2006;231(1):1–7. <https://doi.org/10.1177/153537020623100101>.
 36. Gharagozloo P., Gutiérrez-Adán A., Champroux A., Noblanc A., Kocer A., Calle A. et al. A Novel Antioxidant Formulation Designed to Treat Male Infertility Associated with Oxidative Stress: Promising Preclinical Evidence from Animal Models. *Hum Reprod*. 2016;31(2):252–262. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev302>.
 37. Pahrudin Arrozi A., Shukri S.N.S., Wan Ngah W.Z., Mohd Yusof Y.A., Ahmad Damanhuri M.H., Jagar F., Makpol S. Comparative Effects of Alpha- and Gamma-Tocopherol on Mitochondrial Functions in Alzheimer's Disease in vitro Model. *Sci Rep*. 2020;10(1):8962. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65570-4>.
 38. Dun M.D., Aitken R.J., Nixon B. The Role of Molecular Chaperones in Spermatogenesis and the Post-Testicular Maturation of Mammalian Spermatozoa. *Hum Reprod Update*. 2012;18(4):420–435. <https://doi.org/10.1093/humupd/dms009>.
 39. Georgopoulos C., Welch W.J. Role of the Major Heat Shock Proteins as Molecular Chaperones. *Annu Rev Cell Biol*. 1993;9:601–634. <https://doi.org/10.1146/annurev.cb.09.110193.003125>.
 40. Craig E.A., Gambill B.D., Nelson R.J. Heat Shock Proteins: Molecular Chaperones of Protein Biogenesis. *Microbiol Rev*. 1993;57(2):402–414. <https://doi.org/10.1128/mr.57.2.402-414.1993>.
 41. Kovanci E., Kovacs T., Moretti E., Vigue L., Bray-Ward P., Ward D.C., Huszar G. FISH Assessment of Aneuploidy Frequencies in Mature and Immature Human Spermatozoa Classified by the Absence or Presence of Cytoplasmic Retention. *Hum Reprod*. 2001;16(6):1209–1217. <https://doi.org/10.1093/humrep/16.6.1209>.
 42. Yeşilli C., Mungan G., Seçkiner I., Akduman B., Açıkgöz S., Altan K., Mungan A. Effect of Varicocele on Sperm Creatine Kinase, HspA2 Chaperone Protein (Creatine Kinase-M Type), LDH, LDH-X, and Lipid Peroxidation Product Levels in Infertile Men with Varicocele. *Urology*. 2005;66(3):610–615. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2005.03.078>.
 43. Lima S.B., Cenedeze M.A., Bertolla R.P., Filho P.A., Oehninger S., Cedenho A.P. Expression of the HSPA2 Gene in Ejaculated Spermatozoa from Adolescents with and without Varicocele. *Fertil Steril*. 2006;86(6):1659–1663. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.05.030>.
 44. Motiei M., Tavalae M., Rabiei F., Hajhosseini R., Nasr-Esfahani M.H. Evaluation of HSPA2 in Fertile and Infertile Individuals. *Andrologia*. 2013;45(1):66–72. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2012.01315.x>.
 45. Cayli S., Sakkas D., Vigue L., Demir R., Huszar G. Cellular Maturity and Apoptosis in Human Sperm: Creatine Kinase, Caspase-3 and Bcl-XL Levels in Mature and Diminished Maturity Sperm. *Mol Hum Reprod*. 2004;10(5):365–372. <https://doi.org/10.1093/molehr/gah050>.
 46. Huszar G., Ozenci C.C., Cayli S., Zavaczki Z., Hansch E., Vigue L. Hyaluronic acid Binding by Human Sperm Indicates Cellular Maturity, Viability, and Unreacted Acrosomal Status. *Fertil Steril*. 2003;79(S3):1616–1624. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(03\)00402-3](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(03)00402-3).
 47. Tian Y., Zhang F., Zhang X., Li L., Wang L., Shi B., Xu J. Depression of HspA2 in Human Testis Is Associated with Spermatogenic Impairment and Fertilization Rate in ICSI Treatment for Azoospermic Individuals. *J Assist Reprod Genet*. 2014;31(12):1687–1693. <https://doi.org/10.1007/s10815-014-0360-7>.
 48. Gholirad S., Razi M., Hassani B.H. Tracing of Zinc and Iron in Experimentally Induced Varicocele: Correlation with Oxidative, Nitrosative and Carbonyl Stress. *Andrologia*. 2017;49(6):e12687. <https://doi.org/10.1111/and.12687>.
 49. Sarge K.D., Cullen K.E. Regulation of Hsp Expression during Rodent Spermatogenesis. *Cell Mol Life Sci*. 1997;53(2):191–197. <https://doi.org/10.1007/pl00000591>.
 50. Nasr-Esfahani M.H., Abbasi H., Mirhosseini Z., Ghasemi N., Razavi S., Tavalae M. et al. Can Altered Expression of HSPA2 in Varicocele Patients Lead to Abnormal Spermatogenesis? *Int J Fertil Steril*. 2010;4(3):104–113. Available at: https://www.researchgate.net/publication/287540751_Can_Altered_Expression_of_HSPA2_in_Varicocele_Patients_Lead_to_Abnormal_Spermatogenesis.
 51. Franco R., Schoneveld O., Georgakilas A.G., Panayiotidis M.I. Oxidative Stress, DNA Methylation and Carcinogenesis. *Cancer Lett*. 2008;266(1):6–11. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.02.026>.
 52. Bahreinian M., Tavalae M., Abbasi H., Kiani-Esfahani A., Shiravi A.H., Nasr-Esfahani M.H. DNA Hypomethylation Predisposes Sperm to DNA Damage in Individuals with Varicocele. *Syst Biol Reprod Med*. 2015;61(4):179–186. <https://doi.org/10.3109/19396368.2015.1020116>.
 53. Tavalae M., Bahreinian M., Barekat F., Abbasi H., Nasr-Esfahani M.H. Effect of Varicocele on Sperm Functional Characteristics and DNA Methylation. *Andrologia*. 2015;47(8):904–909. <https://doi.org/10.1111/and.12345>.
 54. Tunc O., Tremellen K. Oxidative DNA Damage Impairs Global Sperm DNA Methylation in Infertile Men. *J Assist Reprod Genet*. 2009;26(9-10):537–544. <https://doi.org/10.1007/s10815-009-9346-2>.
 55. Ucar V.B., Nami B., Acar H., Killinc M. Is Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Gene A1298C Polymorphism Related with Varicocele Risk? *Andrologia*. 2015;47(1):42–46. <https://doi.org/10.1111/and.12229>.

56. Kulchenko N.G., Myandina G.I., Alkhedzhoy H., Tarasenko E.V. Influence of C677T and A1298C Polymorphisms of the MTHFR Gene on Male Reproductive Function. *Urologiya = Urology*. 2020;(2):66–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/urology.2020.2.66-70>.
57. Gamidov S.I., Popkov V.M., Shatylo T.V., Popova A.Yu., Korolev A.Yu., Ovchinnikov R.I. et al. The Place of Drug Therapy in the Treatment of Men with Varicocele. *Urologiya = Urology*. 2018;(5):114–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/urology.2018.5.114-121>.
58. Efremov E.A., Kasatonova E.V., Melnik Ya.I., Kastrikin Yu.V., Khizriev Kh.Z. The Use of Antioxidant Therapy for the Purpose of Pregravid Preparation of a Man for Conception. *Problemy reproduktivnoy = Reproduction Problems*. 2018;24(4):89–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro20182404189>.
59. Gamidov S.I., Shatylo T.V., Li K.I., Gasanov N.G. The Role of Antioxidant Molecules in the Treatment of Male Infertility and the Preparation of a Man for Conception. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(3):122–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-122-129>.
60. Walczak-Jedrejowska R., Wolski J.K., Slowikowska-Hilczek J. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Male Fertility. *Cent European J Urol*. 2013;66(1):60–67. <https://doi.org/10.5173/cej.2013.01.art19>.
61. Rengaraj D., Hong Y.H. Effects of Dietary Vitamin E on Fertility Functions in Poultry Species. *Int J Mol Sci*. 2015;16(5):9910–9921. <https://doi.org/10.3390/ijms16059910>.
62. Keshatgar S., Fanaei H., Bahmanpour S., Azad F., Ghannadi A., Kazeroni M. In vitro Effects of Alpha-Tocopherol on Teratozoospermic Semen Samples. *Andrologia*. 2012;44(5):721–727. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2011.01256.x>.
63. Cam K., Simsek F., Yuksek M., Turkeri L., Haklar G., Yalcin S., Akdas A. The Role of Reactive Oxygen Species and Apoptosis in the Pathogenesis of Varicocele in a Rat Model and Efficiency of Vitamin E Treatment. *Int J Androl*. 2004;27(4):228–233. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2004.00476.x>.
64. Khosravanian H., Razi M., Farokhi F., Khosravanian N. Simultaneous Administration of Dexamethasone and Vitamin E Reversed Experimental Varicocele-Induced Impact in Testicular Tissue in Rats; Correlation with Hsp70-2 Chaperone Expression. *Int Braz J Urol*. 2015;41(4):773–790. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBU.2013.0148>.
65. Khosravanian N., Razi M., Farokhi F., Khosravanian H. Testosterone and Vitamin E Administration Up-Regulated Varicocele-Reduced Hsp70-2 Protein Expression and Ameliorated Biochemical Alterations. *J Assist Reprod Genet*. 2014;31(3):341–354. <https://doi.org/10.1007/s10815-013-0165-0>.
66. Ardestani Zadeh A., Arab D., Kia N.S., Heshmati S., Amirhalili S.N. The Role of Vitamin E – Selenium – Folic Acid Supplementation in Improving Sperm Parameters after Varicolectomy: A Randomized Clinical Trial. *Urology J*. 2019;16(5):495–500. <https://doi.org/10.22037/uj.v0i0.4653>.
67. Joshi R., Adhikari S., Patro B.S., Chattopadhyay S., Mukherjee T. Free Radical Scavenging Behavior of Folic Acid: Evidence for Possible Antioxidant Activity. *Free Radic Biol and Med*. 2001;30(12):1390–1399. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(01\)00543-3](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(01)00543-3).
68. Azizollahi G., Azizollahi S., Babaei H., Kianinejad M., Baneshi M.R., Nematollahi-mahani S.N. Effects of Supplement Therapy on Sperm Parameters, Protamine Content and Acrosomal Integrity of Varicolectomized Subjects. *J Assist Reprod Genet*. 2013;30(4):593–599. <https://doi.org/10.1007/s10815-013-9961-9>.
69. Nematollahi-Mahani S.N., Azizollahi G.H., Baneshi M.R., Safari Z., Azizollahi S. Effect of Folic Acid and Zinc Sulphate on Endocrine Parameters and Seminal Antioxidant Level after Varicolectomy. *Andrologia*. 2014;46(3):240–245. <https://doi.org/10.1111/and.12067>.
70. Oliva A., Dotta A., Multigner L. Pentoxifylline and Antioxidants Improve Sperm Quality in Male Patients with Varicocele. *Fertil Steril*. 2009;91(4S):1536–1539. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.09.024>.
71. Lenzi A., Sgrò P., Salacone P., Paoli D., Gilio B., Lombardo F. et al. A placebo-Controlled Double-Blind Randomized Trial of the Use of Combined L-Carnitine and L-Acetyl-Carnitine Treatment in Men with Asthenozoospermia. *Fertil Steril*. 2004;81(6):1578–1584. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.10.034>.
72. Al-Rubiey F.K. Effect of L-Carnitine and Meloxicam Treatment on Testicular Leydig Cell Numbers of Varicocele Rats. *Middle East Fertil Soc J*. 2012;17(1):47–53. <https://doi.org/10.1016/j.mefs.2011.08.009>.
73. Cavallini G., Ferraretti A.P., Gianaroli L., Biagiotti G., Vitali G. Cinnoxican and L-Carnitine/Acetyl-L-Carnitine Treatment for Idiopathic and Varicocele-Associated Oligoasthenospermia. *J Androl*. 2004;25(5):761–772. <https://doi.org/10.1002/j.1939-4640.2004.tb02853.x>.
74. Sofimajidpour H., Ghaderi E., Ganji O. Comparison of the Effects of Varicolectomy and Oral L-Carnitine on Sperm Parameters in Infertile Men with Varicocele. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(4):PC07-PC10. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/18464.7557>.
75. Kadowaki H., Nishitoh H. Signaling Pathways from the Endoplasmic Reticulum and Their Roles in Disease. *Genes (Basel)*. 2013;4(3):306–333. <https://doi.org/10.3390/genes4030306>.
76. Hosseini M., Shaygannia E., Rahmani M., Eskandari A., Golsefid A.A., Tavalaee M. et al. Endoplasmic Reticulum Stress (ER Stress) and Unfolded Protein Response (UPR) Occur in a Rat Varicocele Testis Model. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;5909306. <https://doi.org/10.1155/2020/5909306>.
77. Soni K.K., Zhang L.T., Choi B.R., Karna K.K., You J.H., Shin Y.S. et al. Protective Effect of MOTILIPERM in Varicocele-Induced Oxidative Injury in Rat Testis by Activating Phosphorylated Inositol Requiring Kinase 1 α (p-IRE1 α) and Phosphorylated c-Jun N-Terminal Kinase (p-JNK) Pathways. *Pharm Biol*. 2018;56(1):94–103. <https://doi.org/10.1080/13880209.2017.1421672>.
78. Xiropotamou O., Tsili A.C., Astrakas L., Ntorkou A., Maliakas V., Sofikitis N., Argyropoulou M.I. A Preliminary Study of the Biochemical Environment of Infertile Testes with Clinical Varicocele. *Eur J Radiol*. 2020;127:108989. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.108989>.
79. Scarselli F., Lobascio A.M., Terribile M., Casciani V., Greco P., Franco G. et al. Analysis of MYO-Inositol Effect on Spermatozoa Motility, in Hyper Viscous Ejaculates and in Patients with Grades II and III Varicocele. *Arch Ital Urol Androl*. 2016;88(4):279–283. <https://doi.org/10.4081/aiua.2016.4.279>.
80. Agarwal A., Hamada A., Esteves S.C. Insight into Oxidative Stress in Varicocele-Associated Male Infertility: Part 1. *Nat Rev Urol*. 2012;9(12):678–690. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2012.197>.
81. Neto F.T.L., Marques R.A., De Freitas Cavalcanti Filho A., Araujo L.C.N., Lima S.V.C., Pinto L., Silva R.O. 1H NMR-Based Metabonomics for Infertility Diagnosis in Men with Varicocele. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37(9):2233–2247. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01896-2>.
82. Ciftci H., Verit A., Savas M., Yeni E., Erel O. Effects of N-Acetylcysteine on Semen Parameters and Oxidative/Antioxidant Status. *Urology*. 2009;74(1):73–76. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.02.034>.
83. Jannatifar R., Parivar K., Roodbari N.H., Nasr-Esfahani M.H. The Effect of N-Acetyl-Cysteine on NRF2 Antioxidant Gene Expression in Asthenoteratozoospermia Men: A Clinical Trial Study. *Int J Fertil Steril*. 2020;14(3):171–175. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2020.44411>.
84. Giali L., Mohammadmoradi S., Javidan A., Sadeghi M.R. Nutritional Modifications in Male Infertility: A Systematic Review Covering 2 Decades. *Nutr Rev*. 2016;74(2):118–130. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuv059>.
85. Bozhedomov V.A., Vinogradov I.V., Lipatova N.A., Rokhlikov I.M., Tretyakov A.A., Nikolaeva M.A. Childless Marriage: the Role of the Male Factor (Clinical, Organizational and Methodological Aspects). *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2014;(1):70–77. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Bezdetny-i-brak-rol-mujskogo-faktora-klinicheskie-i-organizacionno-metodicheskie-aspekty.html>.
86. Cruz K.J.C., De Oliveira A.R.S., Do Nascimento Marreiro D. Antioxidant Role of Zinc in Diabetes Mellitus. *World J Diabetes*. 2015;6(2):333. <https://doi.org/10.4239/wjdv6i2.333>.
87. Camejo M.I., Abdala L., Vivas-Acevedo G., Lozano-Hernandez R., Angeli-Greaves M., Greaves E.D. Selenium, Copper and Zinc in Seminal Plasma of Men with Varicocele, Relationship with Seminal Parameters. *Biol Trace Elem Res*. 2011;143(3):1247–1254. <https://doi.org/10.1007/s12011-011-8957-5>.
88. Nguyen T.T., Trieu T.S., Tran T.O., Luong T.L. A. Evaluation of Sperm DNA Fragmentation Index, Zinc Concentration and Seminal Parameters from Infertile Men with Varicocele. *Andrologia*. 2019;51(2):e13184. <https://doi.org/10.1111/and.13184>.
89. Takiyara H., Cosentino M.J., Cockett A.T. Zinc Sulfate Therapy for Infertile Male with or without Varicolectomy. *Urology*. 1987;29(6):638–641. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(87\)90111-7](https://doi.org/10.1016/0090-4295(87)90111-7).
90. Boitani C., Puglisi R. Selenium, a Key Element in Spermatogenesis and Male Fertility. *Adv Exp Med Biol*. 2008;636:65–73. https://doi.org/10.1007/978-0-387-09597-4_4.
91. Shalini S., Bansal M.P. Dietary Selenium Deficiency as well as Excess Supplementation Induces Multiple Defects in Mouse Epididymal Spermatozoa: Understanding the Role of Selenium in Male Fertility. *Int J Androl*. 2008;31(4):438–449. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2007.00789.x>.
92. Tugcu V., Gedikbasi A., Mutlu B., Guner E., Uhri M., Andican G. et al. Increased Testicular 8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine (8-OHdG) and Inducible Nitric Oxide Synthetase (iNOS) and Nuclear Factor kappaB (NF-kappaB) Expressions in Experimental Rat Varicocele. *Arch Ital Urol Androl*. 2010;82(4):148–153. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21341550/>.
93. Rusetskaya N.Y., Fedotov I.V., Koftina V.A., Borodulin V.B. Selenium Compounds in Redox Regulation of Inflammation and Apoptosis. *Biochem Moscow Suppl Ser B*. 2019;(13):277–292. <https://doi.org/10.1134/S1990750819040085>.
94. Taghizadeh L., Eidi A., Mortazavi P., Rohani A.H. Effect of Selenium on Testicular Damage Induced by Varicocele in Adult Male Wistar Rats. *J Trace Elem Med Biol*. 2017;44:177–185. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2017.08.003>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Шатылко Т.В., Гамидов С.И., Попова А.Ю.

Написание текста – Шатылко Т.В., Попова А.Ю., Бицоев Т.Б.

Обзор литературы – Шатылко Т.В., Бицоев Т.Б.

Перевод на английский язык – Бицоев Т.Б., Шатылко Т.В.

Анализ материала – Гамидов С.И., Шатылко Т.В., Попова А.Ю.

Редактирование – Гамидов С.И., Шатылко Т.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Taras V. Shatylko, Safail I. Gamidov, Alina Yu. Popova

Text development – Taras V. Shatylko, Alina Yu. Popova, Timur B. Bitsoev

Literature review – Taras V. Shatylko, Timur B. Bitsoev

Translation into English – Timur B. Bitsoev, Taras V. Shatylko

Material analysis – Safail I. Gamidov, Taras V. Shatylko, Alina Yu. Popova

Editing – Safail I. Gamidov, Taras V. Shatylko

Информация об авторах:

Шатылко Тарас Валерьевич, к.м.н., врач-уролог отделения андрологии и урологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; dialectic.law@gmail.com

Гамидов Сафар Исраилович, д.м.н., заведующий отделением андрологии и урологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; safargamidov@yandex.ru

Попова Алина Юрьевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения андрологии и урологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; Alina-dock@ya.ru

Бицоев Тимур Борисович, аспирант кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; 6646362@mail.ru

Information about the authors:

Taras V. Shatylko, Cand. Sci. (Med.), Urologist, Department of Andrology and Urology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; dialectic.law@gmail.com

Safail I. Gamidov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Andrology and Urology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Professor of the Department of Urology and Operative Nephrology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; safargamidov@yandex.ru

Alina Yu. Popova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Andrology and Urology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Alina-dock@ya.ru

Timur B. Bitsoev, Post Graduate Student of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; 6646362@mail.ru