

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-15-22>

Способ создания модели варикоцеле в хроническом эксперименте

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Ю.Т. Цуканов, А.В. Маслюков, В.Н. Теленков, Е.В. Лубягина, А.Ю. Цуканов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации»; д. 12, ул. Ленина, г. Омск, 644099, Россия

Контакт: Цуканов Антон Юрьевич, autt@mail.ru

Аннотация:

Введение. Варикоцеле диагностируют у каждого седьмого подростка старше 15 лет, а в совокупности им страдает до 15% всех мужчин. Связь варикоцеле с мужским бесплодием мало изучена, однако нарушения показателей спермограммы у бесплодных мужчин с варикоцеле могут варьировать от нормозооспермии до полной азооспермии. Это определяет актуальность дальнейшего изучения и создания экспериментальных моделей данного заболевания на животных с целью изучения механизма его возникновения, патофизиологии ассоциированных с ним состояний, а также решения вопроса профилактики и лечения.

Цель исследования: создание модели стойкого варикоцеле у лабораторного животного в хроническом эксперименте.

Материалы и методы. В хроническом эксперименте использовано 20 кроликов-самцов, рандомизированных в 2 группы: группа I (группа контроля, n=10) – животные, модель варикоцеле, созданная посредством сужения просвета левой почечной вены на 1/2-2/3 исходного диаметра. Группа II (n=10) – модель варикоцеле, созданная путем сужения просвета левой почечной вены на 1/2-2/3 исходного диаметра и ежедневного в/м введения гонадотропина 300 ед/кг массы тела и 0,2 мл 1%-го раствора прогестерона, начиная с первых предоперационных суток. Продолжительность курса медикаментозного воздействия составляла 10 суток. Критерием создания модели варикоцеле считали регистрацию при дуплексном ангиосканировании увеличения диаметра вен семенного канатика в 2 раза от исходного/сам факт их визуализации/регистрация рефлюксной волны крови длительностью более 1 сек.

Результаты. Во всех случаях к 14 суткам у кроликов выявляли расширенные семенные вены и по ним регистрировали рефлюкс. Максимальное расширение вен зарегистрировано во 2 группе спустя 30 суток (до 2,1 мм), в то время как в первой группе у 2 особей, по данным эходоплерографии напротив, перестали определяться расширение вен и рефлюкс. Общая тенденция эффекта закрепляется на 8 неделе наблюдения: при сохраняющемся расширении вен и наличии рефлюкса во второй группе отмечается возвращение диаметра семенных вен к их исходному диаметру в группе контроля (у 7 особей диаметр вен не определяется, и у всех 10 животных не регистрируется венозный рефлюкс). На 12 и 24 неделях эксперимента у всех животных группы контроля кровотоки компенсировались, и измерение диаметра семенных вен и регистрация рефлюкса вновь стали недоступны, в то время как во второй группе эффект воздействия гонадотропина и прогестерона подтверждается относительно устойчивыми цифрами измерения диаметра вен и наличием венозного рефлюкса в 10 случаях.

Выводы. Предлагаемая модель эффективна и может быть использована в хроническом эксперименте до 6 месяцев и более для изучения влияния венозного полнокровия семенных вен на возникновение и течение патологических процессов в семеннике. Кроме того, возможно изучение эффективности потенциальных лечебных воздействий как на само варикоцеле, так и на патологические процессы, протекающие на его фоне и в связи с ним.

Ключевые слова: варикоцеле; модель варикоцеле; животные; кролики-самцы; бесплодие; хронический эксперимент.

Для цитирования: Цуканов Ю.Т., Маслюков А.В., Теленков В.Н., Лубягина Е.В., Цуканов А.Ю. Способ создания модели варикоцеле в хроническом эксперименте. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(3):15-22; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-15-22>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-15-22>

Method for creating a varicocele model in a chronic experiment

EXPERIMENTAL STUDY

Yu. T. Tsukanov, A. V. Maslyukov, V.N. Telenkov, E. V. Lubyagina, A. Yu. Tsukanov

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia

Contacts: Anton Y. Tsukanov, autt@mail.ru

Summary:

Introduction. Varicocele is diagnosed in every seventh teenager over 15 years of age, and in total up to 15% of all men suffer. The connection between varicocele and male infertility has been poorly studied, however, spermogram abnormalities in infertile men with varicocele can vary from normozoospermia to complete azoospermia. This determines the relevance of further study and creation of experimental animal models of this disease in order to study the mechanism of its occurrence, the pathophysiology of the conditions associated with it, as well as addressing the issue of prevention and treatment.

Purpose of the study: to create a model of persistent varicocele in a laboratory animal in a chronic experiment.

Materials and methods. In a chronic experiment, 20 male rabbits were used, randomized into 2 groups: group 1 (control group, n=10) – animals in which a varicocele model was created by narrowing the lumen of the left renal vein by 1/2-2/3 of the original diameter. Group 2 (n=10) – modeling of varicocele by narrowing the lumen of the left renal vein by 1/2-2/3 of the original diameter and daily intramuscular injection of gonadotropin 300 units/kg body weight and 0,2 ml of 1% progesterone solution, starting from the first preoperative day. The duration of the course of drug treatment was 10 days. The criterion for creating a

varicocele model was considered to be registration during duplex angioscanning of an increase in the diameter of the veins of the spermatic cord by 2 times from the original/the very fact of their visualization/registration of a reflux wave of blood lasting more than 1 second.

Results. In all cases, by the 14th day, dilated spermatic veins were detected in rabbits and reflux was recorded from them. The maximum dilation of the veins was recorded in group 2 after 30 days (up to 2,1 mm), while in the first group, in 2 individuals, according to Doppler echo data, on the contrary, dilation of the veins and reflux were no longer detectable. The general trend of the effect is consolidated at the 8th week of observation – with continued dilation of the veins and the presence of reflux in the second group, the diameter of the spermatic veins returns to their original diameter in the control group – in 7 individuals the diameter of the veins is not determined, and in all 10 animals venous reflux is not recorded. At 12 and 24 weeks of the experiment, in all animals of the control group (group 1), the blood flow was compensated and measurement of the diameter of the spermatic veins and registration of reflux again became unavailable, while in the second group the effect of gonadotropin and progesterone is confirmed by relatively stable figures for measuring the diameter of the veins and the presence venous reflux in 10 cases.

Conclusions. The proposed model is effective and can be used in a chronic experiment for up to 6 months or more to study the influence of venous congestion of the spermatic veins on the occurrence and course of pathological processes in the testis. And also to study the effectiveness of potential therapeutic effects both on the varicocele itself and on the pathological processes occurring against its background and in connection with it.

Key words: varicocele; varicocele model; animals; male rabbits; infertility; chronic experiment.

For citation: Tsukanov Yu.T., Maslyukov A.V., Telenkov V.N., Lubyagina E.V., Tsukanov A.Yu. Method for creating a varicocele model in a chronic experiment. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(3):15-22; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-15-22>

ВВЕДЕНИЕ

Варикоцеле представляет собой варикозное расширение и извитость вен гроздевидного сплетения, сопровождающееся интермиттирующим или перманентным венозным рефлюксом [1-3]. Согласно данным мировой статистики, варикоцеле диагностируют у каждого седьмого подростка старше 15 лет, а в совокупности им страдает до 15% всех мужчин [4, 5]. Доля первичного бесплодия в связи с варикоцеле достигает 35%, а для вторичного бесплодия – 70-81% [3, 6-9]. В настоящее время устранение варикоцеле является одним из первых шагов в лечении бесплодия у мужчин [10-12]. На формирование патоспермии оказывают влияние такие патогенетические факторы, как гипоксия, локальная гипертермия, оксидативный стресс, гормональная дисфункция яичек, что приводит к прогрессирующему поражению сперматогенного эпителия и снижению мужской фертильности [4, 13, 14].

Нарушения показателей спермограммы у бесплодных мужчин с варикоцеле могут варьировать от нормозооспермии до полной азооспермии [15]. Исследованиями доказано, что оксидативный стресс (ОС) и сопряженная с ним усиленная выработка активных форм кислорода (АФК) являются ключевыми патогенетическими факторами повреждения сперматогенного эпителия яичек при варикоцеле [4, 13-17]. Другие фундаментальные исследования демонстрируют, что у 45% мужчин с клинически выявленным (пальпируемым) варикоцеле нет ухудшения параметров эякулята, а 80% мужчин с варикоцеле являются фертильными [1, 10, 11, 18]. Таким образом, несмотря на прогресс в изучении варикоцеле, остаются трудности понимания связи заболевания с риском развития бесплодия. Это определяет актуальность дальнейшего изучения и создания экспериментальных моделей данного заболевания на животных с целью изучения механизма его возникновения, патофизиологии ассоциированных с

ним состояний, а также решения вопроса профилактики и лечения.

Существует несколько способов создания модели варикоцеле у лабораторных животных (крыса, кролик). Абсолютное большинство методов основано на сужении просвета левой почечной вены лигатурой на 1/2-2/3 от исходного диаметра [19-23]. Имеется так же модифицированный опыт микрохирургического лигирования гонадных вен у места впадения в общую подвздошную вену в сочетании с частичной окклюзией левой почечной вены [22, 24].

Известно деструктивное действие эстрогена и прогестерона на венозную стенку посредством разрушения коллагеновых и эластических волокон, вызывающее варикозное расширение вен. Также необходимо помнить о структурных особенностях самой венозной стенки при варикоцеле. Данные нарушения рассматриваются как частное проявление системной недостаточности соединительной ткани при синдроме дисплазии соединительной ткани (ДСТ). Неполноценность мезенхимальных структур в рамках синдрома ДСТ при варикоцеле, как и при других формах варикоза, выступает в качестве системного причинного фактора [6, 23, 25, 26].

Цель исследования – создание модели стойкого варикоцеле у лабораторных животных в хроническом эксперименте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ литературных данных об экспериментальных моделях варикоцеле

Проанализированы данные научных статей с 2000 по 2023 год, опубликованные в базе данных PubMed и электронной научной библиотеки eLibrary, главным ключевым словом являлось «варикоцеле», дополнительные ключевые слова: «животные», «модель варико-

цели», «хронический эксперимент» – использовались исключительно для ограничения поиска публикаций. Были включены только оригинальные исследования на животных.

Экспериментальная часть

Проведен хронический эксперимент на 20 кроликах-самцах породы Серый великан (*Oryctolagus cuniculus*) в возрасте 1,5 месяцев. Средний вес животного составил $1,8 \pm 0,2$ кг. К вязке животные не допускались. Эксперимент проводили в соответствии с «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей». Эксперимент выполняли на базе кафедры анатомии, гистологии, физиологии и патологической анатомии факультета ветеринарной медицины Омского государственного аграрного университета.

Всем животным при ультразвуковом дуплексном ангиосканировании визуализировали вены семенного канатика. Далее животные были разделены на 2 группы: в первую группу (группу контроля) вошли 10 кроликов, модель варикоцеле у которых создавалась посредством сужения просвета левой почечной вены на $1/2-2/3$ исходного диаметра. Другим 10 лабораторным животным (вторая группа) за сутки до операции вводили парентерально гонадотропин 300 ед/кг массы тела и 0,2 мл 1%-го раствора прогестерона. Начиная с первых предоперационных суток, продолжительность курса медикаментозного воздействия составляла 10 суток. На следующие сутки осуществляли сужение просвета левой почечной вены на $1/2-2/3$ исходного диаметра [23].

Животных оперировали под общим обезболиванием с применением препаратов Золетил в дозе 0,25/кг и Ромефар в дозе 0,25/кг. Лапаротомию выполняли левым боковым доступом. Петли тонкой кишки отводили вентрально. В забрюшинной клетчатке пальпаторно находили левую почку. В связи с тем, что у кролика подвижность почки составляет 6-8 см, последнюю мануально фиксировал ассистент. Проводили диссекцию сосудистой ножки почки от ее ворот на протяжении до впадения в нижнюю полую вену. Длина почечной вены в среднем составляла 5,5-6,5 см, а диаметр – 3 мм (рис. 1). Следующим этапом было наложение суживающей просвет левой почечной вены лигатуры дистальнее (относительно кровотока) места впадения левой внутренней семенной вены (рис. 2).

Для контроля за формированием варикоцеле до вмешательства, на 14-е, 30-е сутки, а также на 8, 12 и 24 неделях выполняли ультразвуковое исследование семенников в режиме серой шкалы и доплеровского картирования.

Критерием создания модели варикоцеле считали регистрацию при дуплексном ангиосканировании уве-

личения диаметра вен семенного канатика в два раза от исходного или сам факт их визуализации, или регистрация рефлюксной волны крови длительностью более 1 сек. Последнюю провоцировали мануальной компрессией брюшной полости, повышая таким образом внутрибрюшное давление (прием, заменяющий пробу Valsalva, в связи с тем, что волевое натуживание у животного невозможно). В первом случае речь идет о ситуации, когда до введения животного в эксперимент при ультразвуковом исследовании удалось визуализировать семенные вены. В связи с видовыми особенностями животного диаметр интересующих сосудов может составлять десятые доли миллиметра, что лежит вне разрешающих возможностей ультразвукового сканера. При этом после выполнения оперативного вмешательства и гормонального курса семенные вены

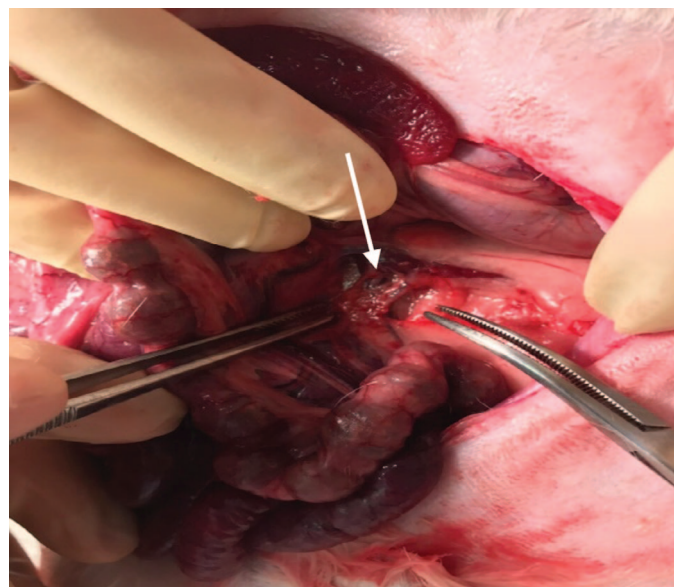


Рис. 1. Диссекция сосудистой ножки почки
Fig. 1. Dissection of the renal vascular pedicle

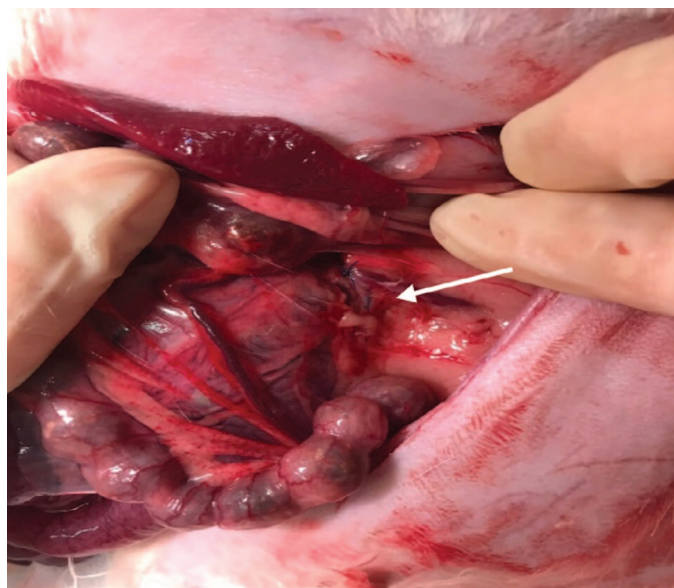


Рис. 2. Селективное сужение просвета левой почечной вены на $1/2-2/3$ исходного диаметра
Fig. 2. Selective narrowing of the lumen of the left renal vein by $1/2-2/3$ original diameter

расширились до степени, позволяющей их визуализировать.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ экспериментальных моделей варикоцеле

Отобрано 16 научных статей по моделированию варикоцеле у животных за период с 2000 по 2023 год с

детализацией авторов, года публикации, способа создания модели варикоцеле, сроков формирования и сохранения модели (табл. 1). Основным лабораторным животным с экспериментальной моделью варикоцеле служила крыса, а способом моделирования варикоцеле – селективная частичная перевязка левой почечной вены. В двух случаях классическая методика была дополнена микрохирургической перевязкой ветвей семенной вены, идущей к левой общей под-

Таблица 1. Описание способов создания модели варикоцеле у лабораторных животных
Table 1. Description of methods for creating a model of varicocele in laboratory animals

Автор. Год публикации Author. Year of publication	Животное и способ моделирования Animal and modeling method	Сроки формирования Time frame for model formation	Сроки сохранения Model saving time	Ссылка Link
Chang IY и соавт., 2010 [27]	Крыса. Частичное лигирование левой почечной вены Rat. Partial ligation of the left renal vein	4 нед. 4 wks	Не зафиксированы Not recorded	https://sci-hub.mkxa.top/10.1159/000316356
Arena S., и соавт., 2012 [28]	Крыса. Частичное лигирование левой почечной вены Rat. Partial ligation of the left renal vein	28 дн. с последующим наблюдением в течение 21 дн. на фоне введения препаратов 28 days, followed by 21 days of follow-up during drug administration	Не зафиксированы Not recorded	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22100172/
Najari B.B. и соавт., 2014 [29]	Крыса. Частичное лигирование левой почечной вены + микрохирургическое лигирование коллатералей семенной вены, идущей к левой общей подвздошной вене. Rat. Partial ligation of the left renal vein + microsurgical ligation of the collaterals of the spermatic vein leading to the left common iliac vein	5-12 нед. 5-12 wks	Не зафиксированы Not recorded	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23954374/
Katz M.J. и соавт., 2014 [30]	Крыса. Частичное лигирование левой почечной вены Rat. Partial ligation of the left renal vein	Формирование через 5 нед., оценивали через 12 нед. Formation after 5 wks, assessed after 12 wks	Не зафиксированы Not recorded	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4708289/
Zhou T.и соавт., 2015 [24]	Крыса. Сравнение методик: частичное лигирование левой почечной вены и частичная перевязка левой почечной вены + микрохирургическая перевязка коллатеральных ветвей семенной вены. Rat. Comparison of techniques: partial ligation of the left renal vein and partial ligation of the left renal vein + microsurgical ligation of the collaterals of the spermatic vein.	8 нед. 8 wks	Не зафиксированы Not recorded	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4391661/
Guo W.B. и соавт., 2018 [31]	Крыса. Частичное лигирование левой почечной вены, применяли перевязку до диаметра 0,7; 0,8 и 0,9 мм Rat. Partial ligation of the left renal vein, ligation was used to a diameter of 0,7; 0,8 and 0,9 mm	через 8 нед. 8 wks	Не зафиксированы Not recorded	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5992893/
Keivan L. И соавт., 2019 [32]	Крысы-самцы линии Wistar. Частичное лигирование левой почечной вены. Male rats line Wistar. Partial ligation of the left renal vein	56 дн. (8 нед.) 56 days (8 wks)	Не зафиксированы Not recorded	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32405367/
Akkan S.S. и соавт., 2020 [33]	Крысы-самцы линии Wistar. Частичное лигирование левой почечной вены. Male rats line Wistar. Partial ligation of the left renal vein	На13 нед. эксперимента взяты яички для гистологического исследования On 13 Wk of the experiment – testicles were taken for histological examination	Не зафиксированы Not recorded	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0040816619304082?via%3Dihub
Hosseini M. и соавт., 2020 [34]	Крыса. Частичное лигирование левой почечной вены Rat. Partial ligation of the left renal vein	Оценка проведена через 2 мес. после операции Assessment carried out 2 months after surgery	Не зафиксированы Not recorded	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7411497/

Автор. Год публикации Author. Year of publication	Животное и способ моделирования Animal and modeling method	Сроки формирования Time frame for model formation	Сроки сохранения Model saving time	Ссылка Link
Antonuccio P. и соавт., 2020 [35]	Крыса. Частичное лигирование левой почечной вены Rat. Partial ligation of the left renal vein	28 дн. с дальнейшим выводом животных из эксперимента 28 days with further withdrawal of animals from the experiment	Не зафиксированы Not recorded	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7284888/
Pietro A. И соавт., 2021 [36]	Крысы-самцы линии Wistar. Лигирование левой почечной вены. Male rats line Wistar. Ligation of the left renal vein	4 недели 4 weeks	Не зафиксированы Not recorded	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33525681/
Atefeh B. И соавт., 2021 [37]	Крысы-самцы линии Wistar. Лигирование левой почечной вены. Male rats line Wistar. Ligation of the left renal vein	2 месяца 2 months	Не зафиксированы Not recorded	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/fsn3.2632
Karimi H. И соавт., 2021 [38]	Крысы-самцы линии Wistar. Частичное лигирование левой почечной вены. Male rats line Wistar. Partial ligation of the left renal vein	42 дня (6 недель) 42 days (6 wks)	Не зафиксированы Not recorded	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34223735/
Shaygannia E. и соавт. 2021 [39]	Крыса. Частичное лигирование левой почечной вены Rat. Partial ligation of the left renal vein	Контрольная группа была выведена через 2 месяца после операции The control group was withdrawn 2 months after surgery	Остальные группы исследовали через 4 месяца The remaining groups were studied after 4 months	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8015065/
Dehdari Ebrahimi N. и соавт., 2023 [40]	Крысы-самцы линии Wistar. Лигирование левой почечной вены. Male rats line Wistar. Ligation of the left renal vein	8 нед. 8 wks	Не зафиксированы Not recorded	https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2023.1123999/full
Chen Q. и соавт., 2023 [20]	Крысы-самцов Sprague Dawley (SD). Лигирование левой почечной вены Male rats Sprague Dawley (SD). Ligation of the left renal vein	4 недели 4 weeks	Не зафиксированы Not recorded	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbt.23301

вздошной вене [22, 24]. Авторы обосновали данную модификацию более короткими сроками формирования и хронизации модели, что делает ее эффективной. Успешность создания такой модели, по данным авторов, составляет 85% и зависит в большей степени от вариабельности анатомии животного.

В семи экспериментальных работах сроки формирования варикоцеле не зафиксированы. В девяти публикациях они составили от 4 до 12 недель. Сроки

сохранения модели составили в среднем от 4 до 13 недель.

Экспериментальная часть

Во всех случаях к 14 суткам у кроликов выявляли расширенные семенные вены и по ним регистрировали рефлюкс. Максимальное расширение вен зарегистрировано спустя 30 суток (рис. 3).

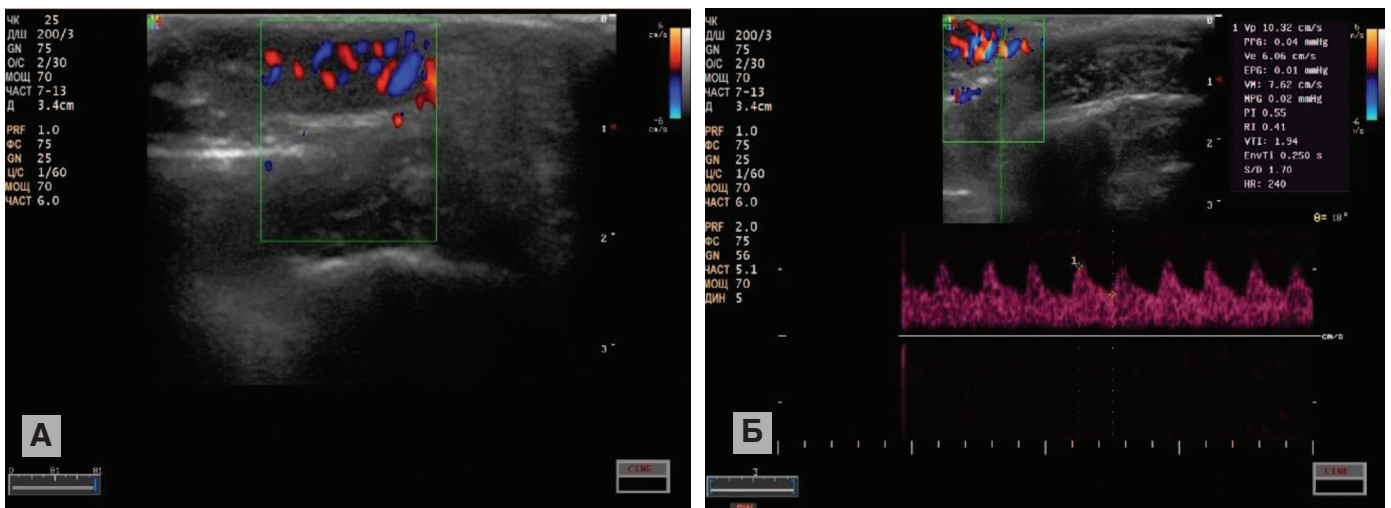


Рис. 3. Эхограмма (а) и доплерограмма (б) на 30-сутки. При мануальной компрессии брюшной полости имеется рефлюкс по семенным венам кролика
Fig. 3. Echogram (a) and Dopplerogram (b) on the 30th day. With manual compression of the abdominal cavity, there is reflux through the spermatic veins of the rabbit

Сравнительная характеристика диаметра вен и регистрации рефлюкса представлена в таблице 2.

В первой группе, где осуществляли изолированное сужение левой почечной вены, лишь в одном случае была зафиксирована семенная вена диаметром 0,6 см. У остальных животных, включая вторую группу, определение диаметра вен на дооперационном этапе явилось невозможным. Венозного рефлюкса по венам семенников среди животных обеих групп зарегистрировано не было.

Спустя 14 суток от создания модели у всех животных в обеих группах визуализировались семенные вены, было зафиксировано расширение семенных вен без статистически значимой разницы между группами ($p > 0,05$).

На 30-е сутки в группе гормонального воздействия зарегистрировано расширение семенных вен до 2,1 мм, в то время как в первой группе у 2 особей, по данным эходоплерографии, напротив, перестало определяться расширение вен и рефлюкс.

Общая тенденция эффекта закреплялась на 8 неделе наблюдения: при сохраняющемся расширении вен и наличии рефлюкса во второй группе отмечается возвращение диаметра семенных вен к их исходному диаметру в группе контроля (у 7 особей диаметр вен не определяется, и у всех 10 животных не регистрируется венозный рефлюкс).

На 12 и 24 неделях эксперимента в первой группе мы наблюдали полную адаптацию к новым условиям венозного оттока: у всех животных кровотоки компенсировались, и измерение диаметра семенных вен и регистрация рефлюкса вновь стали недоступны, в то время как во второй группе эффект воздействия гонадотропина и прогестерона подтверждается относительно устойчивыми цифрами измерения диаметра вен и наличием венозного рефлюкса в 10 случаях, что говорит о хронизации и закреплении венозного застоя и формировании длительной модели варикоцеле.

В нашем эксперименте сроки формирования варикоцеле у лабораторного животного (кролик) составили 14 суток, а максимальная дилатация вен зарегистрирована спустя 30 суток. Сроки сохранения модели – 24 недели.

ОБСУЖДЕНИЕ

Бесспорно, варикоцеле, как один из основных факторов мужского бесплодия, требует углубленного изучения механизма его формирования, разработки методик лечения и профилактики этого патологического процесса непосредственно, а также состояний с ним связанных. В связи с этим актуален поиск оптимальной модели его изучения.

Первой удачной моделью варикоцеле считается созданное в 1979 году R. Kay и его коллегами индуцированное варикоцеле у обезьяны путем частичного лигирования левой почечной вены [41]. Результаты работы показали достоверное снижение количества сперматозоидов и локальное увеличение температуры семенников. В дальнейшем D. Saypol и соавт. воспроизвели модель на собаках, но в вышеуказанных моделях животных произошли реверсия нарушенных параметров эякулята и снижение степени дилатации гонадной вены [42]. Позднее в 1983 году R. Harrison совместно с коллегами провели аналогичную работу по созданию модели варикоцеле у обезьяны и выявили формирование сочетанной лимфатической недостаточности, что отдаляет нас от «идеальной» модели варикоцеле, поскольку добавляется фактор, не участвующий в естественном развитии заболевания [43]. Кроме того, в 1981 году D. Saypol и соавт. ввели экспериментальную модель крысы, также частично перевязав левую почечную вену [42]. С тех пор крысы стали самым распространенным лабораторным животным с экспериментальной моделью варикоцеле, что объясняется сходной венозной анатомией между челове-

Таблица 2. Диаметр вен на уровне семенника в динамике
Table 2. Diameter of veins at the level of the testis in dynamics

Группа Group	Исходно Originally		На 14 сутки On the 14th day		На 30 сутки On the 30th day		На 8 неделе At 8 weeks		На 12 неделе At 12 weeks		На 24 неделе At 24 weeks	
	Не опр. Not def (n)	Опр. Determined (n, ø)	Не опр. Not def (n)	Опр. Determined (n, ø)	Не опр. Not def (n)	Опр. Determined (n, ø)	Не опр. Not def (n)	Опр. Determined (n, ø)	Не опр. Not def (n)	Опр. Determined (n, ø)	Не опр. Not def (n)	Опр. Determined (n, ø)
I группа I group	9	1; 0,6 мм	–	10; 1,6 мм	2	8; 1,7 мм	7	3; 1,1 мм	10	–	10	–
II группа II group	10	–	–	10; 1,8 мм	–	10; 2,1 мм	–	10; 2,0 мм	–	10; 1,9 мм	–	10; 2,0 мм
p				>0,05		<0,05		<0,01				
Регистрация рефлюкса по венам семенника в динамике (n) Registration of reflux through the veins of the testis in dynamics (n)												
I группа I group	10		–	10	2	8	7	3	10	–	10	–
II группа II group	10		–	10	–	10	–	10	–	10	–	10

ком и крысой, когда возникает левостороннее варикоцеле.

Подобно анатомии человека, экспериментально индуцированное варикоцеле у крысы сопровождается расширением семенной вены и коллатералей. Морфологически сосудистые нарушения выражаются в изменении гладкомышечных клеток, дисплазии эндотелия, увеличении роста коллагеновых волокон и деградациии эластических волокон. У большинства крыс внутренняя семенная вена более тонкая, и кровь из пуповинного сплетения сбрасывается в левую почечную вену, а более толстая ветвь – в левую общую подвздошную вену. Этот тазовый венозный дренаж может свести на нет повышенное венозное давление левой почечной вены [20, 21]. В. Najari и соавт. дополнили классическую методику микрохирургической перевязкой ветвей семенной вены, идущей к левой общей подвздошной. Такая модификация позволила добиваться формирования варикоцеле эффективнее в более короткие сроки, а также дала возможность его хронизации [22]. Успешность создания такой модели составляет 85% и зависит в большей степени от варибельности анатомии животного [22, 44-45], а также представляет собой технически трудно выполнимую манипуляцию, требующую внедрения специальной оптики, оборудования для микрохирургических вмешательств и соответствующих навыков исследователя. Недостатками данных методик являются не всегда прогнозируемые сроки формирования варикоцеле и продолжительность результата, при этом единственным действующим фактором является флебогипертензия, что не в полной мере обеспечивает истинно варикозную трансформацию вен с расширением просвета и появлением извитости [22, 45].

Наша работа выполнена на кроликах: данные животные также имеют схожую анатомию с человеком, и во всех случаях достигалось формирование варикоцеле слева. Размер животного дал нам возможность выполнить все хирургические манипуляции без использования увеличительной техники и избежать при этом осложнений, таких как сосудистое кровотечение, перевязка мочеоточника, с которыми сталкивались исследователи [20, 21, 26, 41-45]. Это также позволяет оценивать результаты с помощью стандартных неинвазивных методик визуализации без вывода животных из эксперимента.

Преимуществом данной модели мы считаем большую физиологичность, так как сужение только лишь левой почечной вены патогенетически не воспроизводит человеческую модель регионарной венозной почечной гипертензии, сохраняя отток через коллатерали. А высокая скорость воспроизведения и создание хронического эксперимента достигаются путем гормональной индукции процесса варикозного расширения вен, что является простым и экономически выгодным методом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предлагаемая модель эффективна и может быть использована в хроническом эксперименте до 6 месяцев и более для изучения влияния венозного полнокровия семенных вен на возникновение и течение патологических процессов в семеннике. Кроме того, возможно изучение эффективности потенциальных лечебных воздействий как на само варикоцеле, так и на патологические процессы, протекающие на его фоне и в связи с ним. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Su JS, Farber NJ, Vij SC. Pathophysiology and treatment options of varicocele: an overview. *Andrologia* 2021;53:e13576. <https://doi.org/10.1111/and.13576>.
2. Roque M, Esteves SC. Effect of varicocele repair on sperm DNA fragmentation: a review. *Int Urol Nephrol* 2018;50(4):583-603. <https://doi.org/10.1007/s11255-018-1839-4>.
3. Baichorov EH, Panchenko RI. Varicocele as a factor of violation of spermatogenesis and decrease in male fertility. *Astrakhan Medical Journal* 2023;18(1):6-16. <https://doi.org/10.29039/1992-6499-2023-1-6-16>.
4. Agarwal A, Finelli R, Durairajanayagam D, Leisegang K, Henkel R, Salvio G, Aghamajidi A, et al. Comprehensive Analysis of Global Research on Human Varicocele: A Scientometric Approach. *World J Mens Health* 2022;40:e28. <https://doi.org/10.5534/wjmh.210202>.
5. Rupin S, Ashok A, Parviz K, Rambhatla A, Saleh R, Cannarella R, et al. Consensus and Diversity in the Management of Varicocele for Male Infertility: Results of a Global Practice Survey and Comparison with Guidelines and Recommendations. *World J Mens Health* 2023;1(1):164-97. <https://doi.org/10.5534/wjmh.220048>.
6. Цуканов А.Ю., Семикина С.П., Мустафаев Р.Ф. Варикоцеле как проявление синдрома дисплазии соединительной ткани. *Урологические ведомости* 2019;9(2):11-6. [Tsukanov A.Yu., Semikina S.P., Mustafayev R.F. Varicocele as a manifestation of connective tissue dysplasia syndrome. *Urologicheskiye vedomosti = Urology Reports* 2019;9(2):11-6. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17816/uroved9211-16>.
7. Панченко И.А., Панченко Р.И., Байчоров Э.Х. Варикоцеле: оптимальный лечебно-диагностический подход и медицинская реабилитация репродуктивной функции. *Курортная медицина* 2014;(4):47-53. [Panchenko I.A., Panchenko R.I., Baichorov E.Kh. Varicocele: optimal treatment and diagnostic approach and medical rehabilitation of reproductive function. *Kurortnaya meditsina = Resort Medicine* 2014;(4):47-53. (In Russian)].
8. Жуков О.Б., Верзин А.В., Пеньков П.Л. Регионарная почечная венозная гипертензия и левостороннее варикоцеле. *Андрология и генитальная хирургия* 2013;(3):29-37. [Zhukov O.B., Verzin A.V., Penkov P.L. Regional renal venous hypertension and left-sided varicocele. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and genital surgery* 2013;(3):29-37. (In Russian)].
9. Chiba K, Fujisawa M. Clinical Outcomes of Varicocele Repair in Infertile Men: A Review. *World J Mens Health* 2016;34(2):101-9. <https://doi.org/10.5534/wjmh.2016.34.2.101>.
10. Jensen CFS, Ostergren P, Dupree JM, Ohl DA, Sonksen J, Fode M. Varicocele and male infertility. *Nat Rev Urol* 2017;14:523-33. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2017.98>.
11. Morini D, Spaggiari G, Daolio J, Melli B, Nicoli A, De Feo G, et al. Improvement of sperm morphology after surgical varicocele repair. *Andrology* 2021;9(4):1176-84. <https://doi.org/10.1111/andr.13012>.
12. Park JH, Pak K, Park NC, Park HJ. How Can We Predict a Successful Outcome after Varicolectomy in Painful Varicocele Patients? An Updated Meta-Analysis. *World J Mens Health* 2021;39(4):645-53. <https://doi.org/10.5534/wjmh.190112>.
13. Finelli R, Leisegang K, Kandil H, Agarwal A. Oxidative Stress: A Comprehensive Review of Biochemical, Molecular, and Genetic Aspects in the Pathogenesis and Management of Varicocele. *World J Mens Health* 2022;40(1):87-103. <https://doi.org/10.5534/wjmh.210153>.
14. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine; Society for Male Reproduction and Urology. Report on varicocele and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril* 2014;102(6):1556-60. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.10.007>.
15. Sofikitis NV, Miyagawa I, Incze P, Andrighetti S. Detrimental effect of left varicocele on the reproductive capacity of the early haploid male gamete. *J Urol* 1996;156:267-70.
16. Agarwal A, Hamada A, Esteves SC. Insight into oxidative stress in varicocele-associated male infertility: part 1. *Nat Rev Urol* 2012;9:678-90. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2012.197>.
17. Ferhat K, Fazilet K, Cem A. Experimental varicocele induces hypoxia inducible factor-1, vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis in the rat testis. *J Urol* 2004;172(3):1188-91. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000135455.97627.15>.
18. Hamada A, Esteves SC, Agarwal A. Insight into oxidative stress in varicocele-associated male infertility: part 2. *Nat Rev Urol* 2013;10:26-37. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2012.198>.
19. Turner TT. The study of varicocele through the use the animal models. *Hum Reprod*

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Update 2001;7(1):78-84. <https://doi.org/10.1093/humupd/7.1.78>.
20. Chen Q, Zhou R, Yang C, Jiang Q, Yuan H, Qiu X, et al. Ergothioneine attenuates varicocele-induced testicular damage by upregulating HSP90AA1 in rats. *J Biochem Mol Toxicol* 2023;37(4):e23301. <https://doi.org/10.1002/jbt.23301>
 21. Niloofar Dehdari Ebrahimi, Sara Shojaei-Zarghani, Ehsan Taherifard Sanaz. Protective effects of melatonin against physical injuries to testicular tissue: A systematic review and meta-analysis of animal models. *Front Endocrinol* 2023;14:1123999. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1123999>.
 22. Najari BB, Li PS, Ramasamy R, Katz M, Sheth S, Robinson B, Goldstein M. Microsurgical Rat Varicocele Model. *J Urol* 2014;191(2):548-53. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.08.011>.
 23. Цуканов А.Ю. Патент на изобретение. Способ моделирования варикоцеле. Заявка № 2005114330/14. [Tsukanov A.Yu. Patent for invention. Method for modeling varicocele. Application No. 2005114330/14. (In Russian)].
 24. Zhou T, Cao H, Chen G, Yang B, Sun Y. Outcomes of experimental rat varicocele with and without microsurgery. *BMC Urology* 2015;15(1):19. <https://doi.org/10.1186/s12894-015-0012-y>.
 25. Цуканов Ю.Т., Цуканов А.Ю., Щеглов А.Ю., Мозговой С.И. Патоморфологические аспекты варикозного поражения вен нижней половины туловища. *Вестник Санкт-Петербургского университета* 2006;(3):50-61. [Tsukanov Yu.T., Tsukanov A.Yu., Shcheglov A.Yu., Mozgovoy S.I. Pathomorphological aspects of varicose veins of the lower half of the body. *Vestnik Sankt-Petersburgskogo universiteta = Bulletin of St. Petersburg University* 2006;(3):50-61. (In Russian)].
 26. Цуканов Ю.Т., Цуканов А.Ю., Баженов В.Н., Корниенко И.Ф., Василевич В.В. Медикаментозная коррекция негативных флеботропных эффектов гормонозаместительной терапии у женщин. *Ангиология и сосудистая хирургия Журнал им. академика А.В. Покровского* 2009;15(3):87-91. [Tsukanov Yu.T., Tsukanov A.Yu., Bazhenov V.N., Kornienko I.F., Vasilevich V.V. Drug correction of negative phlebotropic effects of hormone replacement therapy in women. *Angiologiya i sosedistaya khirurgiya Zhurnal im. akademika A.V. Pokrovskogo = Angiology and Vascular Surgery Journal named after academician A.V. Pokrovsky* 2009;15(3):87-91. (In Russian)].
 27. Chang IY, Kim JH, Park KH, Yoon SP. Experimental varicocele induces p53-dependent germ cell apoptosis through activation of γ -H2AX. *Urol Int* 2010;85(2):216-20. <https://doi.org/10.1159/000316356>.
 28. Arena S, Minutoli L, Arena F, Nicotina PA, Romeo C, Squadrito F, et al. Polydeoxyribonucleotide administration improves the intra-testicular vascularization in rat experimental varicocele. *Fertil Steril* 2012;97(1):165-8. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.10.007>.
 29. Najari BB, Li PS, Ramasamy R, Katz M, Sheth S, Robinson B, et al. Microsurgical rat varicocele model. *J Urol* 2014;191(2):548-53. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.08.011>.
 30. Katz MJ, Najari BB, Li PS, Goldstein M. The role of animal models in the study of varicocele. *Transl Androl Urol* 2014;3(1):59-63. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4683.2014.01.07>.
 31. Guo WB, Yang C, Bian J, Xia H, Yang JK, Zhou QZ, et al. With a new clip technique surgically inducing varicocele in Sprague-Dawley rats. *BMC Urol* 2018;18(1):58. <https://doi.org/10.1186/s12894-018-0350-7>.
 32. Lorian K, Kadkhodae M, Kianian F, Abdi A, Seifi B. Administration of sodium hydrosulfide reduces remote organ injury by an anti-oxidant mechanism in a rat model of varicocele. *Iran J Basic Med Sci* 2020;23(2):236-43. <https://doi.org/10.22038/ijbms.2019.39727.9412>.
 33. Akkan SS, İzgüt-Uysal VN, Çakır T, Özbey Ö, Üstünel İ. The effect of experimental varicocele on the apelin and APJ expressions in rat testis tissue. *Tissue Cell* 2020;63:101318. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2019.101318>.
 34. Hosseini M, Shaygannia E, Rahmani M, Eskandari A, Golsefid AA, Tavalalee 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;2020:5909306. <https://doi.org/10.1155/2020/5909306>.
 35. Antonuccio P, Micali A, Puzzolo D, Romeo C, Vermiglio G, Squadrito V, et al. Nutraceutical Effects of Lycopene in Experimental Varicocele: An «In Vivo» Model to Study Male Infertility. *Nutrients* 2020;12(5):1536. <https://doi.org/10.3390/nu12051536>.
 36. Antonuccio P, Marini HR, Micali A, Romeo C, Granese R, Retto A, et al. The Nutraceutical N-Palmitoylethanolamide (PEA) Reveals Widespread Molecular Effects Unmasking New Therapeutic Targets in Murine Varicocele. *Nutrients* 2021;13(3):734. <https://doi.org/10.3390/nu13030734>.
 37. Babaei A, Asadpour R, Mansouri K, Sabrivand A, Kazemi-Darabadi S. Lycopene protects sperm from oxidative stress in the experimental varicocele model. *Food Sci Nutr* 2021;9(12):6806-17. <https://doi.org/10.1002/fsn3.2632>.
 38. Karimi H, Asghari A, Jahandideh A, Akbari G, Mortazavi P. Effects of Metformin on Experimental Varicocele in Rats. *Arch Razi Inst* 2021;76(2):371-84. <https://doi.org/10.22092/ari.2020.128136.1406>.
 39. Shaygannia E, Nasr-Esfahani MH, Sotoodehnejadnematlahi F, Parivar K. Is ferroptosis involved in ROS-induced testicular lesions in a varicocele rat model? *Basic Clin Androl* 2021;31(1):10. <https://doi.org/10.1186/s12610-021-00125-9>.
 40. Dehdari Ebrahimi N, Shojaei-Zarghani S, Taherifard E, Eastghaib S, Parsa S, Mohammadi N, et al. Protective effects of melatonin against physical injuries to testicular tissue: A systematic review and meta-analysis of animal models. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1123999. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1123999>.
 41. Kay R, Alexander NJ, Baugham WL. Induced varicoceles in rhesus monkeys. *Fertil Steril* 1979;31:195-9.
 42. Saypol DC, Howards SS, Turner TT, Miller Jr ED. Influence of surgically induced varicocele on testicular blood flow, temperature, and histology in adult rats and dogs. *J Clin Invest* 1981;68(1):39-45. <https://doi.org/10.1172/jci110252>.
 43. Harrison RM, Lewis RW, Roberts JA. Testicular blood flow and fluid dynamics in monkeys with surgically induced varicoceles. *J Androl* 1983;4:256-60. <https://doi.org/10.1002/j.1939-4640.1983.tb02363.x>.
 44. Dandia SD, Bagree MM, Vyas CP, Singh H, Pendse AK, Joshi KR. Experimental production of varicocele and its effects on testis. *JAP J Sur* 1979;4:372-8. <https://doi.org/10.1007/bf02468639>.
 45. Cockett AT, Al-Juburi A, Aldebarmakian V, Vergamini RE, Caldamone AA. The varicocele: new experimental and clinical data. *Urol* 1980;15:492-5. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(80\)90011-4](https://doi.org/10.1016/0090-4295(80)90011-4).

Сведения об авторах:

Цуканов Ю.Т. – д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней и урологии ДПО ОмГМУ; Омск, Россия; RINЦ Author ID 620260, <https://orcid.org/0000-0001-5742-0231>

Маслюков А.В. – ассистент кафедры хирургических болезней и урологии ДПО ОмГМУ; Омск, Россия; RINЦ Author ID 1243403

Теленков В.Н. – д.в.н., доцент, заведующий кафедрой анатомии, гистологии, физиологии и патологической анатомии факультета ветеринарной медицины ИВМиБ ОмГАУ им. П.А. Столыпина; Омск, Россия; RINЦ Author ID 449366

Лубягина Е.В. – клинический ординатор кафедры онкологии, лучевой терапии ДПО ОмГМУ; Омск, Россия

Цуканов А.Ю. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней и урологии ДПО ОмГМУ; Омск, Россия; RINЦ Author ID 469942, <https://orcid.org/0000-0001-5742-0231>

Вклад авторов:

Цуканов Ю.Т. – концепция и дизайн исследования, написание текста, 30%
 Маслюков А.В. – обработка материала, статистическая обработка, написание текста, 30%
 Теленков В.Н. – сбор и обработка материала, 10%
 Лубягина Е.В. – сбор материала и статистическая обработка, 10%
 Цуканов А.Ю. – концепция и дизайн исследования, написание текста, 20%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Статья подготовлена без финансовой поддержки.

Статья поступила: 23.02.24

Результаты рецензирования: 24.04.24

Исправления получены: 26.05.24

Принята к публикации: 14.06.24

Information about authors:

Tsukanov Yu.T. – Dr. Sci., Professor, Department of Surgical Diseases and Urology, Omsk State Medical University; Omsk, Russia; RSCI Author ID 620260, <https://orcid.org/0000-0001-5742-0231>

Maslyukov A.V. – Assistant, Department of Surgical Diseases and Urology, Omsk State Medical University, Omsk, Russia; RSCI Author ID 1243403

Telenkov V.N. – Dr. Sci, Associate Professor, Head of the Department of Anatomy, Histology, Physiology and Pathological Anatomy, Faculty of Veterinary Medicine, Institute of Veterinary Medicine and Biotechnology, Omsk State Agrarian University named after P.A. Stolypin; Omsk, Russia; RSCI Author ID 449366

Lubyagina E.V. – Clinical Resident, Department of Oncology, Radiation Therapy, Omsk State Medical University; Omsk, Russia

Tsukanov A.Yu. – Dr. Sci, Professor, Head of the Department of Surgical Diseases and Urology, Omsk State Medical University; Omsk, Russia; RSCI Author ID 469942, <https://orcid.org/0000-0001-5742-0231>

Authors' contributions:

Csukanov Yu.T. – research concept and design, article writing, 30%
 Maslyukov A.V. – processing of material, analyzing statistical data, article writing, 30%
 Telenkov V.N. – obtaining and processing of material, 10%
 Lubyagina E.V. – obtaining of material and analyzing statistical data, 10%
 Tsukanov A.Yu. – research concept and design, 20%

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

Financing. This article was prepared without financial support.

Received: 23.02.24

Peer review: 24.04.24

Corrections received: 26.05.24

Accepted for publication: 14.06.24