

Получена: 10 февраля 2022 / Принята: 24 июля 2022 / Опубликовано online: 31 августа 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.4.029

УДК 616.697-089. 843.819.:611. 395.013

ЛЕЧЕНИЕ НЕОБСТРУКТИВНОЙ АЗОСПЕРМИИ С ПОМОЩЬЮ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**Рано А. Жанкина¹, Уланбек Жанбырбекұлы¹, Амин Тамадон²,
Манарбек Б. Аскарров³, Дана Т. Сайпиева³, Равиль Т. Шерханов¹,
Данияр Э. Ахметов¹, Нурбол М. Кеулимжаев¹**

¹Кафедра урологии и андрологии, НАО «Медицинский университет Астана»,
г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

²Ширазский университет медицинских наук, г. Шираз, Иран;

³АО «Национальный Научный Медицинский Центр» Центр клеточных технологий, трансплантации
и научного менеджмента, г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

Резюме

Бесплодие в супружеском браке является важнейшей медико-социальной проблемой, привлекая внимание многих исследователей к проблеме репродуктивного здоровья населения. Частота увеличения бесплодия вызывает понижение рождаемости и снижение численности населения. Согласно статистическим данным около 20% случаев, связанных с мужским фактором бесплодия, 50% с женским фактором.

Мужской фактор преобладает в 50% случаев бесплодия. В статье представлены результаты нашего наблюдения за пациентом с необструктивной азооспермией, который получал интратестикулярную инъекцию мезенхимальных стволовых клеток.

Результаты нашего исследования, а также результаты приведенного обзора, должны предоставить ученым, андрологам, репродуктологам и организаторам здравоохранения уверенность в том, что по имеющимся научным данным, инновационный метод клеточной терапии является безопасным для клинического применения.

С практической точки зрения, результаты данной работы могут служить основой для применения нового клеточного подхода для лечения данной патологии с помощью регенеративной медицины.

Ключевые слова: клеточная терапия, мезенхимальные стволовые клетки, мужское бесплодие, необструктивная азооспермия, гормональная терапия.

Abstract

TREATMENT OF NON-OBSTRUCTIVE AZOOSPERMIA WITH MESENCHYMAL STEM CELLS. CLINICAL CASE.

**Rano A. Zhankina¹, Ulanbek Zhanbyrbekuly¹, Amin Tamadon²,
Manarbek B. Askarov³, Dana T. Saipieva³, Ravil T. Sherkhanov¹,
Daniyar E. Akhmetov¹, Nurbol M. Keulimzhaev¹**

¹Department of Urology and Andrology, NJSC "Astana Medical University",
Nur-Sultan c., the Republic of Kazakhstan;

²Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran;

³JSC "National Scientific Medical Center" Center for Cellular Technology, Transplantation and Scientific
Management, Nur-Sultanc., the Republic of Kazakhstan.

Infertility in marital marriage is the most important medical and social problem, drawing the attention of many researchers to the problem of reproductive health of the population. The frequency of increasing infertility causes a decrease in the birth rate and a decrease in the population. According to statistics, about 20% of cases are associated with the male factor of infertility, 50% with the female factor.

The male factor predominates in 50% of infertility cases. The article presents the results of our observation of a patient with non-obstructive azoospermia who received an intratesticular injection of mesenchymal stem cells.

The results of our study, as well as the results of this review, should provide scientists, endrologists, reproductologists and healthcare managers with confidence that, according to the available scientific data, an innovative method of cell therapy is safe for clinical use.

From a practical point of view, the results of this work can serve as the basis for the application of a new cellular approach for the treatment of this pathology using regenerative medicine.

Key words: cell therapy, mesenchymal stem cells, male infertility, non-obstructive azoospermia, hormonal therapy.

Түйіндеме

МЕЗЕНХИМАЛЫҚ ДІНДІК ЖАСУШАЛАРЫМЕН ОБСТРУКТИВТІ ЕМЕС АЗООСПЕРМИЯНЫ ЕМДЕУ. КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ

**Рано А. Жанкина¹, Ұланбек Жаңбырбекұлы¹, Әмин Тамадон²,
Манарбек Б. Асқаров³, Дана Т. Сайпиева³, Равиль Т. Шерханов¹,
Данияр Э. Ахметов¹, Нұрбол М. Кеулімжаев¹**

¹ «Астана медицина университеті» КЕАҚ урология және андрология кафедрасы,
Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

² Шираз медициналық ғылымдар университеті, Шираз қ., Иран;

³ «Ұлттық ғылыми медициналық орталық» АҚ Жасушалық технологиялар, трансплантация және ғылыми басқару орталығы, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

Некедегі бедеулік – халықтың репродуктивті денсаулығы мәселесіне көптеген зерттеушілердің назарын аударатын ең маңызды медициналық-әлеуметтік проблема. Бедеуліктің жоғарылау жиілігі туу көрсеткішінің төмендеуіне және халық санының азаюына әкеледі. Статистикаға сәйкес, жағдайлардың шамамен 20% -ы бедеуліктің ерлер факторымен, 50%-ы әйелдер факторымен байланысты.

Бедеулік жағдайларының 50%-ында ерлер факторы басым. Мақалада мезенхималық діндік жасушаларының ішекшілік инъекциясын алған обструктивті емес азооспермиясы бар науқасты бақылау нәтижелері берілген.

Біздің зерттеу нәтижелеріміз, сондай-ақ осы шолу нәтижелері ғалымдарға, андрологтарға, репродуктологтарға және денсаулық сақтау менеджерлеріне қолда бар ғылыми деректерге сәйкес жасушалық терапияның инновациялық әдісі клиникалық қолдану үшін қауіпсіз екеніне сенімді болуы керек.

Практикалық тұрғыдан алғанда, бұл жұмыстың нәтижелері регенеративті медицинаны қолдана отырып, осы патологияны емдеудің жаңа жасушалық әдісін қолдану үшін негіз бола алады.

Түйінді сөздер: жасушалық терапия, мезенхималық діндік жасушалары, ербедеулігі, обструктивті емес азооспермия, гормондық терапия.

Библиографическая ссылка:

Жанкина Р.А., Жаңбырбекұлы У., Тамадон А., Асқаров М.Б., Сайпиева Д.Т., Шерханов Р.Т., Ахметов Д.Э., Кеулімжаев Н.М. Лечение необструктивной азооспермии с помощью мезенхимальных стволовых клеток. Клинический случай // Наука и Здоровье. 2022. 4(Т.24). С. 240-245. doi 10.34689/SH.2022.24.4.029

Zhankina R.A., Zhanbyrbekuly U., Tamadon A., Askarov M.B., Saipieva D.T., Sherkanov R.T., Akhmetov D.E., Keulimzhaev N.M. Treatment of non-obstructive azoospermia with mesenchymal stem cells. Clinical case // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 4, pp. 240-245. doi 10.34689/SH.2022.24.4.029

Жанкина Р.А., Жаңбырбекұлы У., Тамадон А., Асқаров М.Б., Сайпиева Д.Т., Шерханов Р.Т., Ахметов Д.Э., Кеулімжаев Н.М. Мезенхималық діндік жасушаларымен обструктивті емес азооспермияны емдеу. Клиникалық жағдай // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 4 (Т.24). Б. 240-245. doi 10.34689/SH.2022.24.4.029

Введение

Согласно данным общемировой литературы детородная проблема человечества находится в центре внимания всех исследователей и практических врачей. Причиной заболевания в семье является мужской аспект в 30-50% случаях. Мужское бесплодие относится к социальной проблеме человечества, что указывает на интерес многих исследователей к данной проблеме [4,7-9]. Многие супружеские пары испытывают трудности при зачатии ребенка. Бесплодие - это тяжёлая патология, негативно влияющая на социальные факторы, среди которых присутствуют экономические потери, стрессы, разводы [8]. Бесплодие является медико-социальной проблемой в связи с высокой частотой отсутствия беременности естественным путем, встречающееся у 15% супружеских пар. Процент бесплодных пациентов в мире колеблется от 2,5% до 12%. Согласно последним данным показатели мужского бесплодия наиболее

высокие в Центральной Европе, Африке, а показатели данной нозологии в Австралии, Северной Америке колеблются от 6% до 12% [7, 9].

В Республике Казахстан периодичность мужского бесплодия колеблется от 12% до 15% (точной статистики нет – регистр бесплодия в нашей стране отсутствует). В 60% случаев мужское бесплодие диагностирует снижение количественных или качественных показателей эякулята, обусловленное нарушением проходимости семявыносящих путей, дефектами сперматогенеза, эректильной дисфункцией [7]. Причинами нарушения фертильности спермы могут быть: генетические аномалии (2,8%), фрагментация днк, оксидативный стресс, варикоцеле (14,9 %), инфекции, передаваемые половым путем (ИППП) (22,1%), эндокринные нарушения (14,8%), обструкция семявыносящих путей (2,9%), аутоиммунный процесс (4,7%) [7].

Научные данные свидетельствуют о роли генетических факторов в развитии функции репродуктивной системы. Генетические факторы являются одной из главных причин тяжелых форм бесплодия, нарушения фертильности [2]. Выделяют три формы мужского бесплодия: претестикулярный (гиперпролактинемия, гипогонадотропный гипогонадизм); тестикулярный (варикоцеле, крипторхизм, генетическая азооспермия, олигоспермия); пост-тестикулярный (ятрогенное повреждение семявыносящего протока, эякуляторная обструкция протока, вазэктомия, забрюшинная лимфодиссекция, травма спинного мозга, дисфункция семенных пузырьков). Оценка в исследовании мужского бесплодия включает измерение уровня тестостерона, лютеинизирующего гормона, глобулин связывающего половые гормоны, фолликулостимулирующего, пролактина в сыворотке крови. Взаимосвязь между данными гормонами позволяет определить источник аномалии.

Многообразие факторов, приводящие к мужскому бесплодию, затрудняют выбор необходимых методов диагностики и лечения.

В зависимости от выявленных причин этой патологии, рассматриваются разные виды лечения, которые состоят из консервативных, хирургических и программы BPT. Лечение мужского бесплодия, то есть восстановление естественной фертильности возможно только тогда, когда оно обусловлено поддающимися устранению этиологических факторов. К ним относятся урогенитальная инфекция, дефицит гонадотропинов, гиперпролактинемия. У пациентов с нормальной спермограммой достаточно одного теста.

Азооспермия - отсутствие сперматозоидов в эякуляте, обнаруживается примерно у 1% всех мужчин и 10-15% у бесплодных мужчин [8]. Это состояние классифицируется как необструктивная, так и обструктивная азооспермия [8]. Необструктивная азооспермия является тяжелой формой мужского бесплодия, не поддающаяся медикаментозной терапии [6]. Для больных, которым диагностировали необструктивную азооспермию, единственным способом зачатия ребенка является тестикулярная спермозэкстракция (TESE) с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида (ICSI) [1]. Мужчины с подтвержденным диагнозом «необструктивная азооспермия» не могут иметь своих детей и применяют только донорскую сперму или варианты усыновления [5]. Достижения вспомогательных репродуктивных технологий, таких как экстракорпоральное оплодотворение, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов изменили тактику ведения пациентов с данной патологией [4]. Если мужчины с необструктивной азооспермией имеют сохранившиеся функциональные сперматогониальные стволовые клетки, аутоотрансплантация сперматогониальных стволовых клеток теоретически может восстановить продукцию сперматозоидов [1].

Мезенхимальные стволовые клетки вовлечены в такие процессы как пролиферация, миграция, выживаемость клеток, иммунная модуляция.

Мезенхимальные стволовые клетки предложены как идеальный материал для регенеративной медицины. Данные клетки получают из жировой клетчатки, костного мозга, амниотической жидкости, пуповинной крови, периферической крови. K. Nayerniaetal. [9] впервые продемонстрировали, что мезенхимальные стволовые клетки, которые получены из костного мозга (КМ-МСК) крыс могут дифференцироваться в мужские герминогенные клетки.

Цель: Ознакомить с успешным случаем лечения необструктивной азооспермии с применением мезенхимальных стволовых клеток.

Материалы и методы:

Дизайн исследования: открытое, нерандомизированное исследование.

Было обследовано 25 пациентов, обратившихся первично в клинику АО «ECOMED CLINIC», в период с 2019 по 2022 года по поводу необструктивной азооспермии, и прошедших клиническое обследование у андролога, в отделении клеточных технологий АО «Национальный научный медицинский центр» г. Нур-Султан.

Всем обследованным было проведено:

- определение частоты и выраженности побочных эффектов или нежелательных явлений;
- измерение уровня общего анализа крови, мочи; биохимического состава крови;
- анализы на онкопроцесс;
- оценка спермограммы (количество, подвижность сперматозоидов);
- гормональный профиль (уровни ЛГ, ФСГ, пролактина, тестостерона, ингибина В);
- анализ на кариотипирование, микроделецию Y-хромосомы;
- Клинико-инструментальные (УЗИ органов мошонки, УЗИ предстательной железы (по показаниям), УЗИ почек
- КТ органов брюшной полости (по показаниям)
- Гистологическое исследование ткани яичек
- Статистическая обработка данных

Выбор тактики ведения и лечения пациентов с необструктивной азооспермией определяется на основе давности азооспермии, объективного осмотра органов мошонки, данных УЗИ органов мошонки, результатов биопсии яичка и двукратного анализа эякулята.

Все исследования проведены с соблюдением требований протокола №8 от 09.06.20, одобренного Локальной этической комиссией НАО «Медицинского университета Астана».

Имеется информированное согласие пациента на освещение результатов исследования в открытой печати без предоставления личной информации.

Руководство клиники ознакомлено с ходом с проведения исследования и не возражает в освещении результатов данного клинического случая в открытой печати.

Клинический случай:

Пациент А., 25 лет. Обратился в 2019 году к урологу в частную клинику с жалобами на отсутствие детей в течение 5 лет супружеской жизни.

Из анамнеза известно: состоит в браке 7 лет, есть дочь – 7 лет. Впервые диагноз азооспермия был выставлен в 2017 году.

При осмотре: сложен по мужскому типу.

Локально: мошонка нормальных размеров, складчатость кожи сохранена. Яичко справа в типичном месте, овоидной формы, эластичной консистенции, придатки не увеличены, безболезненны.

Пациент обследован в полном объеме: в спермограмме: азооспермия. ФСГ-25,27; ЛГ-4,62; пролактин-9,28; общий тестостерон-23,80; ТТГ-1,36; ингибин В-15,6. УЗИ органов мошонки: размеры правого яичка - 3,0см; левого яичка - 2,5см; гипоплазия яичек. Кариотип: 46, XY. Хромосомной патологии не выявлено.

Пациенту по критериям включения в ходе экспериментального исследования произведены две операции: 19.11.2020-microTESE (сперматозоиды не обнаружены) + аутооттрансплантация МСК.

Миелоэкспфузия.

Забор костного мозга осуществлялся путем чрескожной аспирации из передне-верхней ости гребня подвздошной кости на правой стороне (при положении пациента на спине точка для пункции находится на 3 см кзади от передней верхней ости гребня подвздошной кости). После набора необходимого количества мешок с взвесью в течение 30 минут передавали в лабораторию клеточных технологий (рис 1).

Получение мезенхимальных стволовых клеток.

В качестве среды для выделения МСК клеток была использована Dulbecco's Modified Eagle's Medium. Использовались стрептомицин сульфат, пенициллин G и амфотерицин В. Перед использованием в среду добавляли 10 мл FBS во флаконы до получения 10% раствора сыворотки. Перед применением среду прогревали до 37°C. Клетки костного мозга, которые состояли из красных и белых клеток крови и МСК, разделяли путем пропускания взвеси, содержащая клетки костного мозга, через шприцы с иглами

размером 16, 18 и 20G. Клеточные пеллеты помещались в 70% раствор Percoll и центрифугировались при 460G в течение 15 мин.

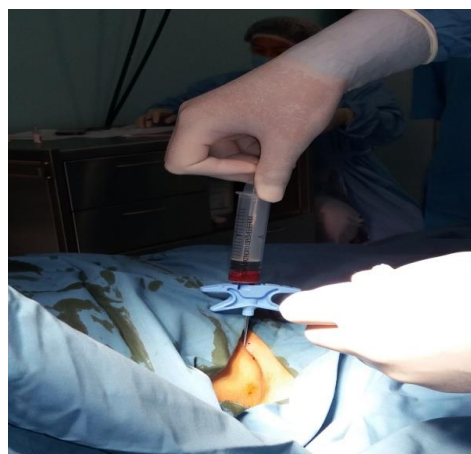


Рисунок 1. Забор костного мозга.
(Figure 1. Bone marrow sampling).

Адгезивные клетки локализовались во фракции клеток низкой плотности. Далее клетки костного мозга культивировались и прилипали к поверхности пластика в чашках Петри в течение от 1 до 7 дней. Следующие замены среды осуществлялись каждые 4 дня до тех пор, пока клетки не сливались, примерно от 14 до 21 суток. Культивирование проводилось в инкубаторе при 37°C во влажной среде и при постоянно поддерживаемом давлении 5% CO₂.

Готовая суспензия клеток разливалась в стерильные флаконы, на которые наклеивалась этикетка с указанием фамилии пациента, названия, количества МСК, даты забора, культивации. Транспортировка клеточной биомассы осуществлялась в специальном контейнере с температурой 37°C (рис 2.)



Рисунок 2. Изоляция. Культивация МСК.
(Figure 2. Isolation. Cultivation of mesenchymal stem cells).

Протокол проведения micro-TESE и введения МСК в сеть яичка.

Под операционным микроскопом с 40-кратным увеличением, был произведен тщательный поиск и отбор перспективных, больших по размеру канальцев яичек и их забор для эмбриологического и гистологического исследования. В извитые канальцы, в семявыносящий проток вводили определенное количество МСК в объеме 0,6мл. Во время проведения

micro-TESE проводилась аутооттрансплантация МСК в сеть яичка, культивированная ранее в условиях лаборатории клеточных технологий в течение 2 недель (рис 3,4,5). Послеоперационный период протекал без особенностей.

Пациент выписан на 3-е сутки. Швы удалены на 7-сутки после операции.

Даны стандартные рекомендации пациенту по соблюдению послеоперационного периода.

Через 6 месяцев уровни ФСГ уменьшились с 25,27% до 11,45%, уровень ЛГ повысился с 4,62 до 5,3; уровень ингибина В повысился с 15,6 до 28,3. У нашего пациента гормональный фон после аутотрансплантации мезенхимальных стволовых клеток и гормональной терапии улучшился.

Через 6 месяцев после лечения в спермограмме обнаружилось 6-7 млн. сперматозоидов, которые подверглись криоконсервации для подготовки к ЭКО, которая закончилась благополучно маточной беременностью.

Обсуждение.

Мужским бесплодием страдает примерно 15% пар репродуктивного возраста [10]. Азоосpermией страдает около 10%-15% мужчин, которым ранее в анамнезе выставили диагноз: мужское бесплодие [11].

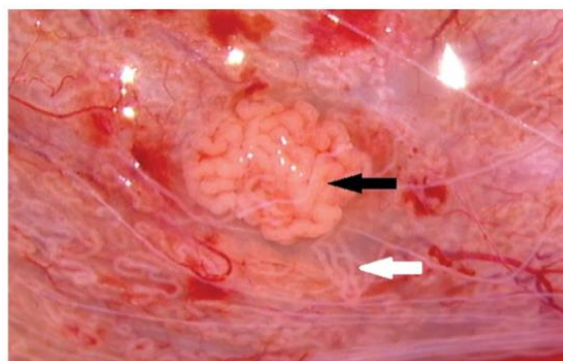


Рисунок 3. Вид семенных канальцев ткани яичка во время проведения micro-TESE (при 40-кратном увеличении): черной стрелкой указан участок паренхимы с расширенными семенными канальцами, где сперматогенез сохранен; белой стрелкой – где он, отсутствует).

(Figure 3. View of the seminiferous tubules of testicular tissue during micro-TESE (at 40x magnification): the black arrow indicates the area of the parenchyma with dilated seminiferous tubules, where spermatogenesis is preserved; white arrow - where is it, missing).

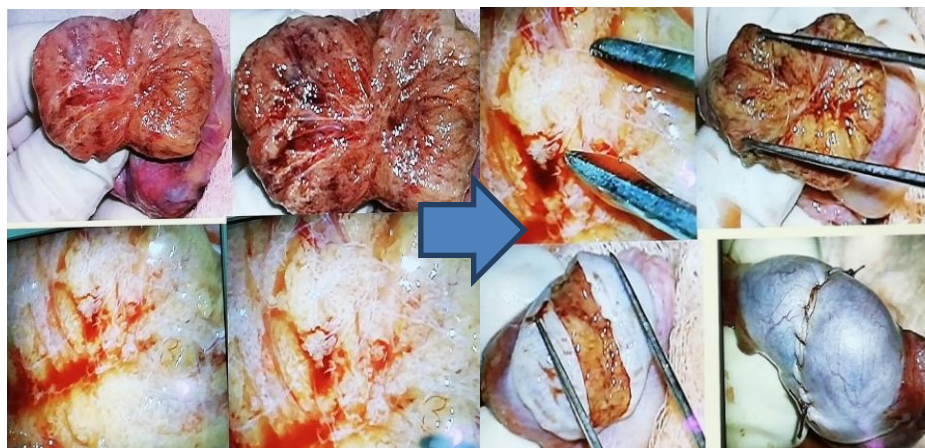


Рисунок 4. Вид извитых семенных канальцев яичек под микроскопом.

Figure 4. View of the convoluted seminiferous tubules of the testicles under the microscope



Рисунок 5. Введение МСК в сеть яичка.

(Figure 5. Introduction of MSCs into the testicular network).

Азооспермия - это патологическое состояние, не имеющее сперматозоидов в эякуляте, можно обнаружить у 15% бесплодных больных. Существует два вида азооспермии: обструктивная и необструктивная. Второй вид является причиной бесплодия по мужскому типу и не поддается, к сожалению, медикаментозной терапии [Kumar R., 2013]. Мужчинам, которым ранее выставили данный диагноз, единственным способом зачатия ребенка является тестикулярная спермоэкстракция с интрацитоплазматической инъекцией

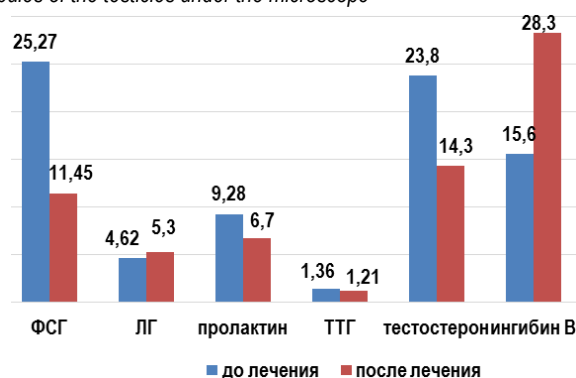


Рисунок 6. Результаты гормонального профиля до и после лечения

Figure 6. Hormonal profile results before and after treatment spermatozoa (TESE - ICSI) [12]. Но данная методика имеет неопределенный успех, так как нахождение сперматозоидов во время проведения первого цикла TESE - ICSI составляет всего лишь 56% [13].

Достижения вспомогательных репродуктивных технологий как интрацитоплазматические инъекции сперматозоида, экстракорпоральное оплодотворение существенно изменили тактику ведения пациентов с необструктивной азооспермией. Достижения в

биотехнологии увеличили возможности лечения пациентов с необструктивной азооспермией [14].

Клеточная терапия стволовыми клетками, а именно мезенхимальными была признана как новейшая методика лечения бесплодия [15].

Такие ученые, как Lue et al. показали, что данные клетки, полученные из основного источника, то есть костного мозга, трансплантированные в яички лабораторных крыс с бусульфан-индуцированной азооспермией, привели к появлению дифференциации в клетках Лейдига и Сертоли [15].

В 2016 году, в исследовании, выполняемое в Иордании было отмечено, что ученые ввели CD34+/CD133+ клетки интратестикулярно в сеть яичка. Эти больные в последующем находились под наблюдением андрологов, репродуктологов в течение 5 лет после трансплантации. Не было отмечено осложнений ни у одного из пациентов.

Причины мужского бесплодия требуют тщательного изучения на морфологическом, молекулярном, цитогенетическом и биохимическом исследованиях. Углубленное изучение спермограммы, необструктивной азооспермии бесплодных пациентов позволит оценить информативность каждого метода в комплексе и отдельно, а также разработать правильный алгоритм для проведения диагностики и лечения мужского бесплодия мезенхимальными стволовыми клетками.

Наше исследование было нерандомизированное, не выполнялось четкого введения МСК в сеть яичка. Пациентам после операции назначались антиэстрогены и ГЧЧ, что также могло повлиять на конечный результат.

Необходимо улучшить технику инъекции в сеть яичка для четкого попадания в сеть яичка.

Необходимы дополнительные подобные исследования, необходимо повторить эксперимент также и в других центрах, которые занимаются лечением мужского бесплодия.

Заключение.

В нашем исследовании представлен новый способ лечения пациентов с мужским бесплодием мезенхимальными стволовыми клетками. Теоретически имеется риск образования тератом при трансплантации МСК, наш собственный опыт и приведенный в обзоре анализ литературы не выявил взаимосвязи между введением МСК и образованием опухолей. Полученные данные дают новые сведения о терапевтической эффективности применения МСК при НОА по данным гормонального профиля.

Литература:

1. Aboyan I.A., Grachev S.V., Pavlov S.V. et al. Structure and correlation of male infertility // Proceedings of the 8th Congress "Men's Health", Yerevan, 2012.P.10-19.

2. Agarwal A., Mulgund A., Hamada A., Chyatte M.R. A unique view on male infertility around the globe // *Reprod Biol Endocrinol.* 2015, Vol.26(4). P.13-3

3. Glybochko P.V., Alyaev Yu.G., Chaly M.E., Barashkov G.K. et al. Infertility and pathozoospermia after surgical treatment of varicocele // *Farmateka.* 2013. №3 (256). P. 35-37

4. Hendriks S., Dancet E.A., Meissner A. et al. Perspectives of infertile men on future stem cell treatments for nonobstructive azoospermia // *Reproductive biomedicine online.* 2014. V.28 (5). P. 650-657.

5. Kostin A.A., Kaprin A.D., Semin A.V., Kruglov D.P., Danielyan A.A. Infertility as an aspect of the quality of life of cancer patients // *Oncology.* 2009. №4. P. 63-67

6. Metelev A.Yu., Bogdanov A.B., Ivkin E.V. et al. Prognostic value of various indicators of sperm in relation to male fertility // *Andrology and Genital Surgery.* 2015. T.16. No.4. P.51-54

7. Moazamian R., Polhemus A., Connaughton H. et al. Oxidative stress and human spermatozoa: diagnostic and functional significance of aldehydes generated as a result of lipid peroxidation // *Mol. Hum. Reprod.* 2015. N. 21. P. 502-515.

8. Metelev A.Yu., Bogdanov A.B. et al. Prognostic value of various indicators of sperm in relation to male fertility // *Andrology and Genital Surgery.* 2015. T.16. No.4. P.51-54.

9. Shestakova O.V., Tetelyutina F.K. Quality of life and features of the psychoemotional state in a married couple with infertile marriage // *Modern problems of science and education.* 2015. No.6. P.146.

10. Vij S.C., Sabanegh E.Jr., Agarwal A. Biological therapy for non-obstructive azoospermia // *Expert Opin Biol Ther.* 2018. 18(1):19-23.

11. Cocuzza M., Alvarenga C., Pagani R. The epidemiology and etiology of azoospermia // *Clinics,* 2013. 68(Suppl 1), 15-26.

12. Hendriks S., Dancet E.F., Meissner A., van der Veen F., Mochtar M.H., Repping S. Perspectives of infertile men on future stem cell treatments for nonobstructive azoospermia // *Reproductive Biomedicine Online,* 2014. 28(5), 650-657.

13. Dabaja A.A., Schlegel P.N. Microdissection testicular sperm extraction: an update // *Asian journal of andrology* 2013. 15: 35-39. Available at: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid_3739122 & tool_pmcentrez&rendertype_abstract [Accessed April 5, 2014].

14. Chiba K., Enatsu N., Fujisawa M. Management of non-obstructive azoospermia // *Reprod Med Biol.* 2016. 15:165-73. PMID: 29259433 DOI: 10.1007/s12522-016-0234-z.

15. Cyranoski D. Japan to offer fast-track approval path for stem cell therapies // *Nat Med.* 2013. 19:510.

Контактная информация:

Жанкина Рано Амирхановна - магистр медицины, докторант кафедры урологии и андрологии НАО «Медицинский университет Астана» г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000, г. Нур-Султан, ул. Бейбитшилик 49А.

E-mail: rano_amiko2007@mail.ru

Телефон: +7 775 7711826