ПРОГНОЗИРОВАНИЕ УСПЕХА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ С ПОМОЩЬЮ ОЦЕНКИ МОРФОЛОГИИ ЯИЧКА

Н.Г.Кульченко

Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

В структуре бесплодного брака мужской фактор бесплодия встречается примерно в 40–50%. Около 30% мужчин, обратившихся за медицинской помощью по поводу бесплодия, имеют олигозооспермию или азооспермию неизвестной этиологии. Вопрос о шансах восстановления сперматогенеза и увеличения вероятности экстракции сперматозоидов при повторных программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) является важным как для врача, так и для пациента.

Цель исследования. Оценить морфологические изменения сперматогенного эпителия у пациентов с мужским бесплодием с точки зрения прогноза успешности ВРТ.

Пациенты и методы. Было обследовано 264 мужчины с бесплодием. В объем обязательного клинического исследования всех пациентов входили: сбор анамнеза, осмотр, стандартные клинико-лабораторные методы, определение гормонального профиля, исследование эякулята, УЗИ, кариотипирование. По показаниям пациентам выполнялась биопсия яичка. Ткань яичка подвергалась морфологическому исследованию.

Результаты. Первичное бесплодие наблюдалось у 172 мужчин (65,2%), вторичное — у 92 (34,8%). У 112 (42,4%) пациентов была зафиксирована тяжелая форма бесплодия. Результаты морфологического исследования этих мужчин показали разную степень нарушения сперматогенеза. На основании проведенного исследования предлагается диагностический алгоритм пациентов с мужским бесплодием, позволяющий прогнозировать успех ВРТ с учетом морфологических изменений в яичке.

Заключение. На основании клинического и морфологического изучения особенностей сперматогенеза конкретного больного можно составить план дальнейших персональных диагностических и лечебных мероприятий.

Ключевые слова:

мужское бесплодие, морфология яичка, сперматогенез, вспомогательные репродуктивные технологии, азооспермия, синдром «только клетки Сертоли»

Оформление ссылки для цитирования статьи

Кульченко Н.Г. Прогнозирование успеха вспомогательных репродуктивных технологий с помощью оценки морфологии яичка. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(4): 18–25. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-2

Для корреспонденции

Кульченко Нина Геннадьевна, к.м.н., врач-уролог, врач ультразвуковой диагностики, старший преподаватель кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Адрес: 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

E-mail: kle-kni@mail.ru.

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Автор сообщает об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 16.07.2018 г., принята к печати 10.12.2018 г.

PREDICTION OF SUCCESS IN ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY WITH THE HELP OF MORPHOLOGY OF THE TESTIS

N.G.Kulchenko

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow 117198, Russian Federation

Abstract

In the structure of infertile marriage male factor of infertility occurs in about 40–50%. About 30% of infertile men who have sought medical care have oligozoospermia or azoospermia of unknown etiology. The question of the chances of spermatogenesis recovery and increased probability of sperm extraction in repeated assisted reproductive technology (ART) programs is important for both the doctor and the patient.

Purpose. To evaluate the morphological changes of spermatogenic epithelium in patients with male infertility in terms of prognosis of ART success.

Patients and methods. 264 men with infertility were examined. The scope of clinical study of all patients included: history, examination, determination of blood hormones, study of ejaculate, karyotype, ultrasound. We performed a biopsy of the testis according to the patient's symptoms. Testicular tissue was subjected to morphological examination.

Results. Primary infertility was observed in 172 men (65.2%), secondary — 92 (34.8%). 112 (42.4%) patients had severe infertility. The results of morphological studies in these men showed a different degree of violation of spermatogenesis. Based on the study, a diagnostic algorithm of patients with male infertility is proposed, which allows to predict the success of ART taking into account morphological changes in the testicle.

Conclusion. On the basis of clinical and morphological study of the features of spermatogenesis of a particular patient a plan can be made for further personal diagnostic and therapeutic measures.

Keywords:

male infertility, the morphology of the testis, spermatogenesis, assisted reproductive technologies, azoospermia, Sertoli Cell – only syndrome

For citation

Kulchenko N.G. Prediction of success in assisted reproductive technology with the help of morphology of the testis. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(4): 18-25. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-2

For correspondence

Nina G. Kulchenko, MD, PhD, urologist, doctor of ultrasonic diagnostics, senior lectures of the departments of histology, cytology and embryology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)

Address: 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow 117198, Russian Federation.

E-mail: kle-kni@mail.ru.

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. Author report no conflict of interest.

The article was received 16.07.2018, accepted for publication 10.12.2018

Мужское бесплодие является одной из главных проблем здравоохранения в мире [1–3]. В структуре бесплодного брака мужской фактор бесплодия встречается примерно в 40–50% случаев [4–6]. По данным современных авторов, около 30% мужчин, обратившихся за медицинской помощью по поводу бесплодия, имеют олигозооспермию или азооспермию неизвестной этиологии [7]. Эти пациенты являются самыми сложными в плане диагностики и лечения заболевания [8–10]. Этой категории пациентов показана биопсия яичка [1, 8, 11]. Преимущества биопсии яичка:

1. получение жизнеспособных сперматозоидов для использования их в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [11];

2. морфологическое исследование ткани яичка, дающее возможность определения степени выраженности патологического процесса на всех стадиях сперматогенеза, оценки состояния кровоснабжения и структуры интерстициальных клеток, характеризующих эндокринную функцию яичка [1];

3. экстракция сперматозоидов у мужчин с тяжелой степенью патоспермии является единственной альтернативой оплодотворения яйцеклетки собственными половыми клетками [12].

В эру развития ВРТ тестикулярная биопсия позволяет получить жизнеспособные сперматозоиды у пациентов с обструктивной азооспермией почти в 100% случаев [12]. Однако информативность первичной биопсии яичка при необструктивной азооспермии достигает лишь 50–60% [12]. Часто становится неясной тактика лечения пациента при повторных попытках ВРТ. Вопрос о шансах восстановления сперматогенеза и увеличения вероятности экстракции сперматозоидов при повторных программах ВРТ является важным как для врача, так и для пациента.

Цель исследования: оценить морфологические изменения сперматогенного эпителия у пациентов с мужским бесплодием с точки зрения прогноза успешности ВРТ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы 264 пациента в возрасте от 18 до 46 (34 ± 8) лет с жалобами на отсутствие беременности у супруги более 12 мес. Критериями включения мужчин в исследование были: возраст от 18 лет, установленный факт бесплодия без контрацепции более 1 года, отсутствие патологии со стороны половой партнерши. В исследование не включали пациентов с обструктивной формой бесплодия, заболеваниями, передающимися половым путем, варикоцеле, выявленными генетическими и иммунологическими факторами бесплодия, тяжелой со-

путствующей патологией на момент обследования. Протокол настоящего исследования был одобрен решением этического комитета медицинского института РУДН (№ 7 от 22.09.2016). Согласие пациентов на исследование было получено.

В объем обязательного клинического исследования всех пациентов входили: сбор анамнеза, осмотр, стандартные клинико-лабораторные методы, определение гормонального профиля, двукратное исследование эякулята (WHO, 2010) [13].

Всем пациентам перед циклом ICSI (Intra Cytoplasmic Sperm Injection) выполнялась биопсия яичка. Полученная ткань яичка фиксировалась в 10% нейтральном формалине, который после заливался в парафиновые блоки. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Микропрепараты изучали с помощью световой микроскопии при увеличении $\times 400$ (объектив $\times 40$, окуляр $\times 10$) микроскопа. Во время микроскопии оценивали площадь сечения извитых семенных канальцев (ИСК), суммарное количество сперматогенных клеток и их субпопуляционный состав из расчета на один ИСК (на строго поперечных срезах ИСК).

Полученные цифровые данные обрабатывали на компьютере с использованием программы Statistica v.6.0., при этом проводили сравнение средних значений показателей в ходе однофакторного дисперсионного анализа с последующими попарными сравнениями. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст пациентов составил $36,3 \pm 7,9$ лет. Большая часть обследуемых пациентов была старше 30 лет — 71,2%. Этот факт можно объяснить сложившейся тенденцией отсрочки регистрации брака и рождения детей из-за стремления мужчины в первую очередь получить образование и сделать карьеру, что расценивается на сегодняшний день как «позднее отцовство». Распределение исследуемых пациентов по возрасту представлено на рисунке 1.

У пациентов группы наблюдения ($n = 264$) первичное бесплодие зафиксировано у 172 мужчин (65,2%), вторичное бесплодие — у 92 (34,8%). Средний период вторичного бесплодия продолжался 54 ± 18 мес. Распределение пациентов по показателям эякулята представлено на рисунке 2.

Результаты клинического исследования больных: клинический анализ крови, мочи, анализ секрета простаты, биохимический анализ крови, гормоны крови, мазок из уретры на инфекции, передаваемые половым путем, патологических изменений не выявили. Все мужчины отрицали в анамнезе пе-

Рис. 1. Распределение пациентов по возрасту.

Fig. 1. Distribution of patients by age.

Рис. 2. Показатели спермограмм обследованных пациентов.

Fig. 2. Indicators of semen in the examined patients.

Рис. 3. Мужское бесплодие. Биоптат яичка. Синдром «только клетки Сертоли». Окраска гематоксилином и эозином.

Fig. 3. Male infertility. Biopsy of the testicle. Sertoli cells only syndrome. Stained with hematoxylin and eosin.

Рис. 4. Мужское бесплодие. Биоптат яичка. Тубулярная атрофия. Окраска гематоксилином и эозином.

Fig. 4. Male infertility. Biopsy of the testicle. Tubular atrophy. Stained with hematoxylin and eosin.

Рис. 5. Алгоритм диагностики мужского бесплодия, позволяющий прогнозировать успех вспомогательных репродуктивных технологий с учетом морфологических изменений в яичке.

Fig. 5. An algorithm for diagnosing male infertility, which allows to predict the success of art, taking into account morphological changes in the testicle.

ренесенные детские инфекции, вредные факторы на производстве. Следовательно, у всех пациентов установлен диагноз «идиопатическое необструктивное мужское бесплодие».

Анализируя показатели спермограммы, у 112 (42,4%) пациентов была зафиксирована тяжелая форма бесплодия. Этим мужчинам по показаниям, с целью оценки сперматогенеза и возможности получения сперматозоидов, была выполнена биопсия яичка — микро TESE, с последующей морфологической (качественной и количественной) оценкой биоптатов.

При гистологическом исследовании ткани яичка мы получили следующие результаты: у 34 (30,5%) мужчин выявлена гипоплазия сперматогенного эпителия; у 59 (52,6%) пациентов — субтотальная аплазия сперматогенного эпителия; синдром «только клетки Сертоли» — у 12 (10,7%) (рис. 3) и тубулярная атрофия извитых семенных канальцев — у 7 (6,2%) (рис. 4).

При гипоплазии сперматогенного эпителия были выявлены следующие количественные изменения: площадь ИСК составила 47089 ± 198 мкм², количество сперматогониев — $30,9 \pm 0,6$, сперматоцитов I — $17,3 \pm 0,1$, сперматоцитов II и сперматиды нет, сустентоцитов было $11 \pm 0,12$.

При субтотальной аплазии мужских половых клеток: площадь ИСК составила 25376 ± 145 мкм², сперматогониев — $11,6 \pm 0,9$, сперматоцитов I и II, сперматид — нет, сустентоцитов было $10 \pm 0,07$.

У 12 (10,7%) больных был констатирован синдром «только клетки Сертоли»: площадь ИСК составила 9815 ± 127 мкм², сперматогониев, сперматоцитов I и II, сперматид — нет, сустентоцитов было $7,4 \pm 0,1$.

При количественных измерениях ИСК у пациентов с тубулярной атрофией площадь ИСК составила 4603 ± 83 мкм², в некоторых участках вплоть до полной облитерации просвета, половые клетки (сперматогонии, сперматоциты I и сперматоциты II, сперматиды) отсутствуют, сустентоцитов нет.

Обращает на себя внимание, что у пациентов с азооспермией площадь ИСК и количество сперматогенных клеток достоверно меньше, чем у пациентов с олигоастенозооспермией ($p < 0,05$). Количество сустентоцитов при азооспермии на 16,3% меньше, чем при олигоастенозооспермии ($p < 0,05$).

Результаты проведенного исследования позволяют констатировать, что у пациентов с тяжелыми нарушениями сперматогенеза уменьшена площадь ИСК, снижено количество половых клеток. Клетки сперматогенеза обнаруживаются только при гипоплазии сперматогенного эпителия и при субтотальной аплазии мужских половых клеток, что дает надежду на возможность выполнения коррекционной терапии.

Гистологическое исследование ткани яичка является основным диагностическим методом мужского

бесплодия, позволяющим выделить группу пациентов, у которых возможно использовать собственные сперматозоиды в рамках программы ВРТ/ИКСИ. Пациентам с гипоплазией сперматогенного эпителия (30,5%) необходимы дальнейшее лечение и коррекция сперматогенеза с последующей экстракцией половых клеток для ИКСИ. Мужчинам с выявленной субтотальной аплазией мужских половых клеток необходима дополнительная диагностика (генетическое обследование, выявление локальных мутаций), с последующей коррекцией сперматогенеза. Если больному установлен морфологический диагноз «синдром клеток Сертоли», или тубулярная атрофия, то дальнейшие программы ВРТ с целью экстракции собственных сперматозоидов будут неэффективны.

На основании проведенного исследования предлагается диагностический алгоритм пациентов с мужским бесплодием, позволяющий прогнозировать успех ВРТ с учетом морфологических изменений в яичке. Алгоритм представлен на рисунке 5.

Информативность биопсии яичка важна для врача и пары в плане выбора продуманной стратегии проведения процедуры ВРТ/ЭКО собственными или донорскими сперматозоидами. По мнению I. Guler и соавт., биопсия яичка по-прежнему является лучшим предиктором восстановления сперматозоидов у мужчин с бесплодием [14].

Ретроспективные наблюдения зарубежных специалистов демонстрируют, что при повторной биопсии яичка шансы положительной экстракции тестикулярных сперматозоидов гораздо выше. По данным R. Haimov-Kochman и соавт., показатель успешности повторной хирургической экстракции тестикулярных сперматозоидов увеличивается от 30% до 41,6% [8]. Позже эти результаты подтвердили R. Ramasamy и соавт. [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение морфологии яичка увеличивает успех не только обнаружения зрелых половых клеток, но и является предиктором репродуктивного резерва яичек. Учитывая спад рождаемости и прогрессирование мужского бесплодия, крайне важно индивидуально подходить к диагностике и лечению патоспермии. Только на основании изучения особенностей сперматогенеза конкретного больного можно составить алгоритм дальнейших персональных лечебных и реабилитационных мероприятий. Координированная работа многопрофильной команды специалистов: урологов, андрологов, морфологов, генетиков, эмбриологов позволяет сделать все возможное, чтобы получить биологическое потомство у мужчин с патоспермией.

Список литературы

1. Johnson KJ. Testicular histopathology associated with disruption of the Sertoli cell cytoskeleton. *Spermatogenesis*. 2015 Feb 19; 4 (2): e979106. DOI: 10.4161/21565562.2014.979106
2. Круглов Д. П., Костин А. А., Каприн А. Д., Семин А. В. Социальные аспекты идиопатического бесплодия. *Андрология и генитальная хирургия*. 2009;10 (2):104.
3. Громов А. И., Буйлов В. М. Лучевая диагностика и терапия в урологии: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011, 544 с.
4. Niederberger C. Re: microdissection testicular sperm extraction in men with sertoli cell-only testicular histology. *J Urol*. 2015 May; 193 (5): 1605–6. DOI: 10.1016/j.juro.2015.02.030
5. Коршунов М. Н., Коршунова Е. С., Даренков С. П. Прогностическая ценность показателя ДНК-фрагментации сперматозоидов в успехе программ вспомогательных репродуктивных технологий. Эмпирическая антиоксидантная терапия в коррекции ДНК-фрагментации на фоне патологического окислительного стресса эякулята. Экспериментальная и клиническая урология. 2017;3:70–77.
6. Carpi A, Agarwal A, Sabanegh E, Todeschini G, Balercia G. Percutaneous biopsy of the testicle: a mini review with a proposal flow chart for non-obstructive azoospermia. *Ann Med*. 2011 Mar;43 (2):83–9. DOI: 10.3109/07853890.2010.542173.
7. Gonzalez-Marin C, Gosálvez J, Roy R. Types, causes, detection and repair of DNA fragmentation in animal and human sperm cells. *Int J Mol Sci*. 2012 Oct 31;13 (11):14026–52. DOI: 10.3390/ijms131114026.
8. Кадыров З. А., Москвичев Д. Д., Фаниев М. В. Показатели ингибина В в сыворотке крови у инфертильных больных. *Андрология и генитальная хирургия*. 2016;17 (1):23–27. DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-1-23-27
9. Haimov-Kochman R, Lossos F, Nefesh I, Zentner BS, Moz Y, Prus D, Bdoiah Y, Hurwitz A. The value of repeat testicular sperm retrieval in azoospermic men. *Fertil Steril*. 2009 Apr;91 (4 Suppl):1401–3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.04.066.
10. Looijenga LH, Gillis AJ, Stoop H, Biermann K, Oosterhuis JW. Dissecting the molecular pathways of (testicular) germ cell tumour pathogenesis; from initiation to treatment-resistance. *Int J Androl*. 2011 Aug;34 (4 Pt 2): e234–51. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2011.01157.x.
11. Berookhim BM, Palermo GD, Zaninovic N, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Microdissection testicular sperm extraction in men with Sertoli cell-only testicular histology. *Fertil Steril*. 2014 Nov;102 (5):1282–6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.08.007
12. Dohle GR, Elzanaty S, van Casteren NJ. Testicular biopsy: clinical practice and interpretation. *Asian J Androl*. 2012 Jan;14 (1):88–93. DOI: 10.1038/aja.2011.57.
13. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HW, Behre HM, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update*. 2010 May-Jun;16 (3):231–45. DOI: 10.1093/humupd/dmp048
14. Guler I, Erdem M, Erdem A, Demirdağ E, Tunc L, Bozkurt N, Mutlu MF, Oktem M. Impact of testicular histopathology as a predictor of sperm retrieval and pregnancy outcome in patients with nonobstructive azoospermia: correlation with clinical and hormonal factors. *Andrologia*. 2016 Sep;48 (7):765–73. DOI: 10.1111/and.12510
15. Ramasamy R, Ricci JA, Leung RA, Schlegel PN. Successful repeat microdissection testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. *J Urol*. 2011 Mar;185 (3):1027–31. DOI: 10.1016/j.juro.2010.10.066

References

1. Johnson KJ. Testicular histopathology associated with disruption of the Sertoli cell cytoskeleton. *Spermatogenesis*. 2015 Feb 19; 4 (2): e979106. DOI: 10.4161/21565562.2014.979106
2. Kruglov DP, Kostin AA, Kaprin AD, Semin AV. Sotsial'nye aspekty idiopaticheskogo besplodiya. *Andrology and Genital Surgery*. 2009;10 (2):104. (In Russian).
3. Gromov AI, Builov VM. Luchevaya diagnostika i terapiya v urologii: natsional'noe rukovodstvo. Moscow: "GEOTAR-Media" Publ.; 2011, 544 p (In Russian).
4. Niederberger C. Re: microdissection testicular sperm extraction in men with sertoli cell-only testicular histology. *J Urol*. 2015 May; 193 (5): 1605–6. DOI: 10.1016/j.juro.2015.02.030
5. Korshunov MN, Korshunova ES, Darenkov SP. Predictive value of DNA fragmentation index in sperm cells for the success of assisted reproductive techniques. Empirical antioxidant therapy for the correction of DNA fragmentation in the setting of pathological oxidative stress of the ejaculate. *Experimental and Clinical Urology*. 2017;3:70–77. (In Russian).
6. Carpi A, Agarwal A, Sabanegh E, Todeschini G, Balercia G. Percutaneous biopsy of the testicle: a mini review with a proposal flow chart for non-obstructive azoospermia. *Ann Med*. 2011 Mar;43 (2):83–9. DOI: 10.3109/07853890.2010.542173.
7. Gonzalez-Marin C, Gosálvez J, Roy R. Types, causes, detection and repair of DNA fragmentation in animal and human sperm cells. *Int J Mol Sci*. 2012 Oct 31;13 (11):14026–52. DOI: 10.3390/ijms131114026.
8. Kadyrov ZA, Moskvichev DD, Faniev MV. Serum inhibin B values in infertile patients. *Andrology and Genital Surgery*. 2016;17 (1):21–25. DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-1-23-27 (In Russian).
9. Haimov-Kochman R, Lossos F, Nefesh I, Zentner BS, Moz Y, Prus D, Bdoiah Y, Hurwitz A. The value of repeat testicular sperm retrieval in azoospermic men. *Fertil Steril*. 2009 Apr;91 (4 Suppl):1401–3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.04.066.
10. Looijenga LH, Gillis AJ, Stoop H, Biermann K, Oosterhuis JW. Dissecting the molecular pathways of (testicular) germ cell tumour pathogenesis; from initiation to treatment-resistance. *Int J Androl*. 2011 Aug;34 (4 Pt 2): e234–51. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2011.01157.x.
11. Berookhim BM, Palermo GD, Zaninovic N, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Microdissection testicular sperm extraction in men with Sertoli cell-only testicular histology. *Fertil Steril*. 2014 Nov;102 (5):1282–6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.08.007

gel PN. Microdissection testicular sperm extraction in men with Sertoli cell-only testicular histology. *Fertil Steril*. 2014 Nov;102 (5):1282–6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.08.007

12. Dohle GR, Elzanaty S, van Casteren NJ. Testicular biopsy: clinical practice and interpretation. *Asian J Androl*. 2012 Jan;14 (1):88–93. DOI: 10.1038/aja.2011.57.

13. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HW, Behre HM, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update*. 2010 May-Jun;16 (3):231–45. DOI: 10.1093/humupd/dmp048

14. Guler I, Erdem M, Erdem A, Demirdağ E, Tunc L, Bozkurt N, Mutlu MF, Oktem M. Impact of testicular histopathology as a predictor of sperm retrieval and pregnancy outcome in patients with nonobstructive azoospermia: correlation with clinical and hormonal factors. *Andrologia*. 2016 Sep;48 (7):765–73. DOI: 10.1111/and.12510

15. Ramasamy R, Ricci JA, Leung RA, Schlegel PN. Successful repeat microdissection testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. *J Urol*. 2011 Mar;185 (3):1027–31. DOI: 10.1016/j.juro.2010.10.066

Информация об авторе:

Кульченко Нина Геннадьевна, к.м.н., врач-уролог, врач ультразвуковой диагностики, старший преподаватель кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>

Information about author:

Nina G. Kulchenko, MD, PhD, urologist, doctor of ultrasonic diagnostics, senior lectures of the departments of histology, cytology and embryology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>