

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕЗЕРВНОЙ ФУНКЦИИ ЯИЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С НЕОБСТРУКТИВНОЙ АЗОСПЕРМИЕЙ

Н.Г.Кульченко¹, А.А.Костин^{1,2}, Ю.В.Самсонов^{1,3}, Г.А.Демяшкин⁴, Д.В.Москвичев⁵

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; 249036, Россия, Калужская область, Обнинск, ул. Королева, 4;

³ МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

⁴ Научно-клинический центр ОАО «РЖД»; 123567, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, 84

⁵ Клиника «Мать и дитя»; 127015, Россия, Москва, ул. Бутырская, 46, стр. 2



РЕЗЮМЕ

Известно, что на долю мужского бесплодия приходится до 40–50%. Наиболее тяжелой формой мужского бесплодия является азооспермия, которая наблюдается в 10–15%. При азооспермии единственным методом диагностики остается биопсия яичка, которая позволяет не только дифференцировать секреторную и экскреторную формы бесплодия, но и определить степень нарушения сперматогенеза.

Цель исследования. Улучшить результаты диагностики мужского бесплодия.

Материалы и методы. Обследованы 26 мужчин с необструктивной азооспермией (по данным спермограммы). Группу сравнения составили здоровые мужчины – 22 человека. Пациентам по показаниям выполняли биопсию яичка с последующим морфологическим анализом биоптатов. Срезы ткани яичка подвергали окрашиванию гематоксилином и эозином, непрямому иммуногистохимическому исследованию – определение ингибина В, белка пролиферации и апоптоза (ki-67)

Результаты. По данным клинического и инструментального обследования (УЗИ) мы не выявили патологических отклонений. Пациентам установлена идиопатическая форма бесплодия. При окрашивании срезов яичка гематоксилином и эозином мы зафиксировали достоверные изменения в извитых семенных канальцах у пациентов с азооспермией: диаметр уменьшен в 1,5–2 раза (гипоплазия), базальная мембрана с выраженным волокнистым компонентом (фиброзирование) ($p < 0,05$). Выраженная экспрессия тканевого ингибина В отмечается в клетках Сертоли («+++») и в меньшей степени в сперматогониях («±»), расположенных ближе к базальной мембране извитого семенного канальца. Уровень экспрессии ингибина В в половых клетках – до 5%. Экспрессия белка ki-67 отмечалась в ядрах (S-фаза митоза) сперматогоний («+++») на II и III этапах сперматогенеза и в ядрах некоторых первичных («+») и вторичных («+») сперматоцитов. Уровень экспрессии ki-67 в половых клетках – до 25%.

Выводы. Определение тканевого уровня ингибина В можно использовать в качестве прогностического критерия резервной функции яичка.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

необструктивное идиопатическое мужское бесплодие, морфология яичка, ингибин В, белок пролиферации и апоптоза (ki-67)

Оформление ссылки для цитирования статьи: Кульченко Н.Г., Костин А.А., Самсонов Ю.В., Демяшкин Г.А., Москвичев Д.В. Прогнозирование резервной функции яичек у пациентов с необструктивной азооспермией. Исследования и практика в медицине. 2016; 3(3): 42-48. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-3-4

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, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; E-mail: kle-kni@mail.ru

Информация о финансировании

Не сообщалось.

Конфликт интересов

Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 25.06.2016 г., принята к печати 15.08.2016 г.

PREDICTION BACKUP TESTICULAR FUNCTION IN PATIENTS WITH NONOBSTRUCTIVE AZOOSPERMIA

N.G.Kul'chenko¹, A.A.Kostin^{1,2}, Yu.V.Samsonov^{1,3}, G.A.Demyashkin⁴, D.V.Moskvichev⁵

¹ Peoples Friendship University of Russia; 6, ul. Miklukho-Maklaya, Moscow, 117198, Russia;

² National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, ul. Koroleva, Obninsk, Kaluga region, 249036, Russia;

³ P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia;

⁴ Scientific-clinical center JSC «RR»; 84, Volokolamskoe shosse, Moscow, 123567, Russia;

⁵ «Mother and child» Clinic; 46/2, ul. Butyrskaya, Moscow, 127015, Russia

ABSTRACT

Modern authors believe that male infertility accounts for 40–50%. The most severe form of male infertility is azoospermia, which is observed in 10–15% of cases. The only method of diagnosis of azoospermia is testicular biopsy, which allows not only to differentiate the secretory and excretory forms of infertility, but also to determine the degree of impairment of spermatogenesis.

Purpose. To improve the diagnosis of male infertility.

Materials and methods. We have examined 26 men with non-obstructive azoospermia (according to semen). The comparison group included healthy men – 22 people. Patients underwent biopsy of the testicle, followed by morphological analysis of biopsies. Sections of testicular tissue was stained with hematoxylin and eosin, indirect immunohistochemical studies – definition of Inhibin B, a protein proliferation and apoptosis (ki-67)

Results. According to clinical and instrumental examination (ultrasound) we found no abnormalities. Patients set idiopathic form of infertility. When painting testice slices with hematoxylin and eosin, we recorded significant changes in the convoluted seminiferous tubules in patients with azoospermia: the diameter is reduced to 1.5–2 times (hypoplasia), the basement membrane with a strong fiber component (fibrosis) ($p < 0,05$). Expressed Inhibin tissue expression observed in Sertoli cells (“+++”) and to a lesser extent in spermatogonia («±»), located closer to the basal membrane convoluted seminiferous tubule. The expression level of Inhibin in germ cells - up to 5%. ki-67 protein expression was observed in the nuclei (S-phase of mitosis) spermatogonia (“++”) at stages II and III and spermatogenesis in some primary nuclei (“+”) and secondary (“+”) spermatocytes. Expression of ki-67 level in the germ cells – up to 25%.

Conclusion. Determination of tissue levels of Inhibin-B can be used as a prognostic test backup testicular function.

KEYWORDS:

nonobstructive idiopathic male infertility, testicular morphology, Inhibin B, a protein proliferation and apoptosis (ki-67)

For citation: Kul'chenko N.G., Kostin A.A., Samsonov Yu.V., Demyashkin G.A., Moskvichev D.V. Prediction backup testicular function in patients with nonobstructive azoospermia. Issled. prakt. med. (Research'n Practical Medicine Journal). 2016; 3(3): 42-48. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-3-4

For correspondence:

Nina G. Kulchenko – PhD, urologist, doctor of ultrasonic diagnostics, senior lecturer of the Department of histology, Cytology and embryology, Peoples Friendship University of Russia
Address: 6, ul. Miklukho-Maklaya, Moscow, 117198, Russia; E-mail: kle-kni@mail.ru

Information about funding

Not reported.

Conflict of interest

All authors report no conflict of interest.

По данным ВОЗ, около 15% супружеских пар в мире отмечают невозможность наступления беременности при регулярной половой жизни без использования контрацептивов в течение 1 года и поэтому обращаются за медицинской помощью к врачам различных специальностей [1, 2].

В РФ в 2013 г. всего зарегистрировано 42 326 пациентов с мужским бесплодием, тогда как в 2003 г. их было 22 647. Таким образом, за 10 лет прирост составил 86,9% [3].

Наиболее тяжелой формой мужского бесплодия является азооспермия, которая наблюдается в 10–15% случаев [2, 4]. При азооспермии единственным методом диагностики остается биопсия яичка, которая позволяет не только дифференцировать секреторную и экскреторную формы бесплодия, но и определить степень нарушения сперматогенеза [1, 4, 5, 6]. Тем не менее, биопсия яичка является инвазивным методом исследования, а информативность ее зачастую невысока [6, 7]. Например, в случае традиционной биопсии – TESE у пациентов с необструктивной азооспермией вероятность получения сперматозоидов составляет лишь 17% [7].

Поэтому поиск новых способов оценки резервной функции яичек является актуальной задачей.

Цель исследования: улучшить результаты диагностики мужского бесплодия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 26 пациентов в возрасте от 24 до 47 лет (средний возраст $35,5 \pm 11,5$ лет) из бесплодных пар. Эти пациенты составили основную группу исследования. Группу сравнения составили здоровые мужчины – 22 человека. Критериями включения пациентов в исследование были: возраст пациентов до 46 лет, установленный факт бесплодия без контрацепции, отсутствие гинекологических заболеваний у половой партнерши, отсутствие в анамнезе двусторонних поражений и гипоплазии яичек.

В исследование не включали пациентов с обструктивной формой бесплодия, заболеваниями, передаваемыми половым путем, варикоцеле, выявленными генетическими и эндокринными факторами бесплодия, тяжелой сопутствующей патологией на момент обследования.

В объем обязательного клинического исследования всех мужчин входили: сбор анамнеза, стандартные клинико-лабораторные методы, определение гормонального профиля и уровня ингибина В в сыворотке крови, двукратное исследование эякулята, методом MAR определяли процент сперматозоидов, покрытых антиспермальными антителами, ультразвуковое исследование (УЗИ) предстательной железы, органов мошонки.

Пациентам по показаниям выполняли биопсию яичка с последующим морфологическим анализом биоптатов. Ткань яичка подвергали стандартной гистологической обработке, с окрашиванием срезов гематоксилином и эозином. С целью прогнозирования резервной функции яичка мы проводили непрямой иммуногистохимический (ИГХ) анализ – определение универсального ростового фактора (Ингибина В) и белка пролиферации и апоптоза (ki-67).

Статистическую обработку материала проводили с использованием электронных таблиц Excel и программы

STATISTICA 6.0. При этом использовали следующие показатели: среднее значение (М) и среднеквадратичное отклонение (δ). Оценку достоверности различий между количественными показателями выполняли с помощью критерия Манна–Уитни. Для сравнения качественных параметров применяли точный критерий Фишера или χ^2 . Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 26 пациентов основной группы исследования мы зарегистрировали отсутствие сперматозоидов по данным спермограммы – необструктивную азооспермию. Эти пациенты составили основную группу исследования.

Результаты клинического исследования больных основной группы (клинический анализ крови, мочи, анализ секрета простаты, биохимический анализ крови, гормональный профиль, мазок из уретры на инфекции, передаваемые половым путем, определение антиспермальных антител, карiotипирование) патологических изменений не выявили. Таким образом, основную группу исследования составили пациенты с идиопатическим бесплодием.

У пациентов основной группы уровень сывороточного ингибина В составил $88,4 \pm 7,8$ нг/мл, у пациентов контрольной группы – $195,4 \pm 11,2$ нг/мл ($p < 0,01$).

По данным УЗИ мошонки в В-режиме мы отметили достоверную разницу структуры яичка у пациентов основной группы по сравнению с контрольной: наличие эхопозитивных включений, неоднородность паренхимы, повышение ее эхогенности ($p < 0,05$).

Большое внимание мы уделяли гистологическому исследованию ткани яичка. Во всех представленных фрагментах ткани яичка мы зафиксировали достоверные изменения в извитых семенных канальцах у пациентов с азооспермией: диаметр уменьшен в 1,5–2 раза ($p < 0,05$), базальная мембрана с выраженным волокнистым компонентом (фиброзирование). Такие канальцы не содержат просвета и заполнены недифференцированными клетками Сертоли с отчетливо различимыми ядрышками, располагающимися местами в несколько слоев. В некоторых семенных канальцах определяются единичные сперматогонии. Базальные отсеки вакуолизованные, половые клетки отсутствуют (сперматогонии), на месте просветов содержатся деструктивные клетки, которые еще не лизировались. Признаков интратубулярной неоплазии половых клеток нет. Во многих канальцах отмечают морфологические признаки перитубулярного склероза с гиалинозом, прослойки интерстициальной ткани широкие (рис. 1). При серийных срезах в интерстиции выявлены регионы выраженной пролиферации клеток Лейдига (нодулярная гиперплазия).

С целью прогнозирования резервной функции яичка мы проводили непрямой ИГХ-анализ с определением универсального ростового фактора (Inhibin В). При ИГХ мы выявили высокую степень экспрессии ингибина В во всех зрелых клетках Сертоли («+++») и в меньшей степени в незрелых их формах («+»), расположенных ближе к базальной мембране извитого семенного канальца. В половых клетках белок не обнаружен (рис. 2). Уровень экспрессии ингибина в половых клетках – 0% (в норме до 5%).

Экспрессия белка ki-67 отмечалась в ядрах (S-фаза митоза) сперматогоний («++») на II и III этапах сперматогенеза и в ядрах некоторых первичных («+») и вторичных («+») сперматоцитов. Уровень экспрессии ki-67 в половых клетках – до 25%. В популяциях остальных половых клеток различных стадий сперматогенеза, в клетках Сертоли и Лейдига, а также в миоидных клетках экспрессии ki-67 не обнаружено («-»). Таким образом, пролиферация (высокий индекс ki-67) при нормальном сперматогенезе угасает по мере прохождения стадий дифференцировки: от сперматогониев до сперматозоидов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Причины нарушения репродуктивной функции у мужчин разнообразны [4, 8]. Нарушение сперматогенеза может возникать вследствие поражения генетических факторов и/или эндокринных механизмов регуляции дифференцировки половых клеток, нарушения анатомо-гистологических структур половой систем [2]. В связи с полиэтиологичностью форм мужского бесплодия назрела необходимость выявления универсальных маркеров, измерение уровня которых позволяло бы определить тактику ведения пациентов с нарушением фертильности и перспективность их лечения: рекомендовать ВРТ (программу вспомогательных репродуктивных технологий) или донорство. Андрологи рекомендуют оценивать прогнозы восстановления репродуктивной функции мужчин на основании определения уровня профильных гормонов в периферической крови (фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), тестостерон, антимюллеров гормон и т.д.) [4]. В последнее время повышенный интерес к гормону ингибину В, вырабатываемому клетками Сертоли, обусловлен тем, что, на основании полученных данных исследований, некоторые авторы зафиксировали взаимосвязь его уровня у больных с олигозооспермией/азооспермией и нормоспермией и, по их мнению, этот гормон является важным маркером качества сперматогенеза и функции клеток Сертоли [9, 10, 11].

Ингибин В – гликопротеин, который синтезируется в клетках Сертоли семенных канальцев яичек мужчин и гранулезных клетках фолликулов яичников женщин. Он относится к суперсемейству трансформирующего фактора роста В [12]. Активная форма гормона состоит из альфа- и бета-субъединиц, объединенных дисульфидными связями [1, 12]. Ингибин В угнетает образование ФСГ в гипофизе по принципу отрицательной обратной связи и оказывает местное паракринное воздействие в яичках [4, 11]. Синтез ингибина уменьшается под действием гонадолиберина [1].

Различные исследователи считают, что уровень ингибина В может быть потенциальным маркером сперматогенеза и тестикулярной функции [5, 12]. Его уровень уменьшается у субфертильных мужчин. Однако вопрос о точном соотношении между уровнем ингибина В и нарушением спермограммы до конца не изучен [1].

S. Grunewald et al. (2013) исследовали связь между гормональным статусом, особенно ингибином В, и качеством спермы у 2448 мужчин. Уровень ингибина В коррелировал с уровнем ФСГ ($r = -0,50$; $p < 0,00001$). Результаты этого исследования показали, что ингибин В является более чувствительным маркером мужского фактора бесплодия, чем ФСГ. Авторы установили, что вероятность получения сперматозоидов при биопсии яичка уменьшается при снижении уровня ингибина В. Исследователи считают: если уровень ингибина В составляет менее 20 нг/л в сыворотке крови, то сперматозоиды никогда не могут быть найдены в извитых семенных канальцах. Это позволяет избежать ненужных биопсий яичка. Также S. Grunewald et al. подтвердили наличие взаимосвязи концентрации сывороточного ингибина В с объемом яичка. Кроме того, в своей работе авторы выявили весьма значительную отрицательную корреляцию ингибина В с возрастом – у пациентов старше 30 лет ($R = -0,14$, $p < 0,000001$).

A. L. Varbotin et al. (2015) считают, что несмотря на то, что анализ ингибина В может быть полезным при оценке тестикулярной функции в определенных условиях, его надежные референсные значения до сих пор отсутству-

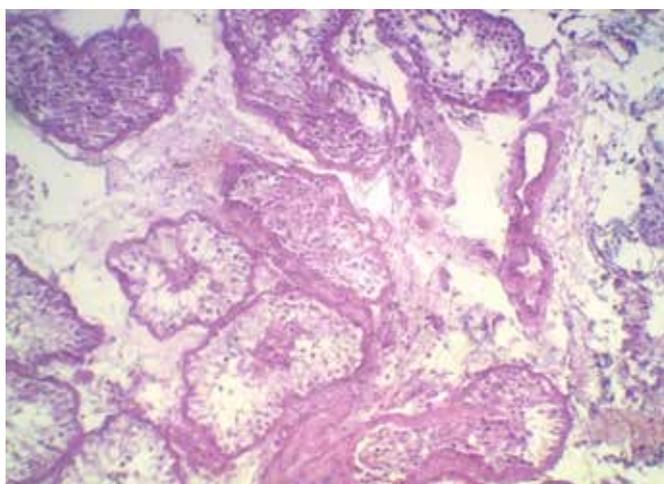


Рис. 1. Яичко при идиопатическом бесплодии (H&E, ×40).

Fig. 1. The testicle in case of idiopathic infertility (H&E, ×40).

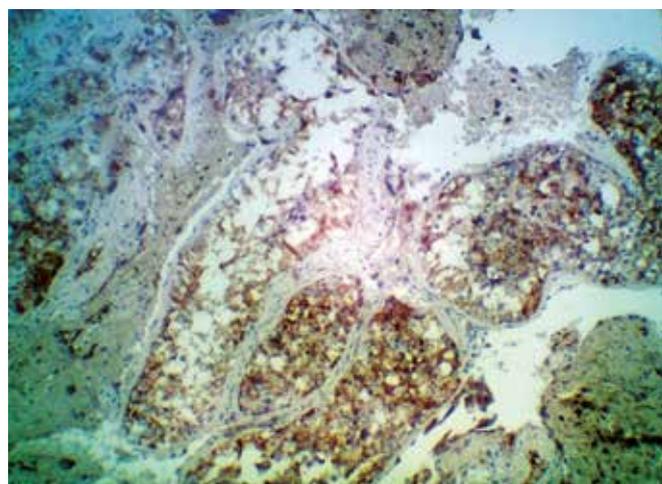


Рис. 2. Яичко при идиопатическом бесплодии; ИГХ с антителами к Inhibin B, окрашивание ядер гематоксилином, ×40.

Fig. 2. The testicle in case of idiopathic infertility; IGC with antibodies to Inhibin B, staining of nuclei with hematoxylin, ×40.

ют [12]. Авторы попытались установить референсное значение ингибина В в сыворотке крови, применяя усовершенствованный современный анализ ($n = 818$). Исследователи считают, что при концентрации ингибина В менее 80 нг/л и ФСГ более 10 МЕ/л выявление олигозооспермии возможно почти в 100% случаев [12].

V. Mitchell et al. (2011) рекомендуют использовать пороговое значение сывороточного ингибина В – 123,5 пг/мл для успешного прогноза биопсии яичка – TESE (чувствительность: 69,7%; специфичность: 66,7%) [14]. Для ФСГ достоверно значимых пороговых показателей авторы не зафиксировали [6].

N. Jorgensen et al. (2010) также считают, что уровень сывороточного ингибина В достоверно ниже 150 пг/мл у пациентов с нарушением качества спермы [8].

Другие авторы не выявили никаких существенных различий в концентрации ФСГ, ЛГ и ингибина В ($p > 0,05$) у пациентов с патоспермией и рекомендуют их использовать только в сочетании друг с другом [1].

A. McNeilly (2012) не обнаружил статистически значимых сдвигов ингибина В у бесплодных пациентов в сыворотке крови, хотя многие авторы предлагают использовать его в качестве косвенного маркера сперматогенеза и прямого маркера функции клеток Сертоли [13].

X. Huang et al. (2012) устанавливали диагностическую точность уровня ингибина В в сыворотке как предиктора результатов TESE у 305 китайских мужчин с необструктивной азооспермией и сравнивали его с традиционным сывороточным маркером – ФСГ и тестикулярным объемом [14]. Уровень ингибина В измеряли методом трехступенчатого иммуоферментного анализа до экстракции спермы и сравнивали его с другими маркерами по графику зависимости чувствительности от частоты ложноположительных заключений (ЛПЗ). В результате тестикулярная сперма была восстановлена у 137 (44,9%) из 305 пациентов. Уровни ингибина В, ФСГ и тестикулярный объем значительно различались между положительными и отрицательными группами по результатам TESE. Согласно ЛПЗ-кривой, пороговое значение ингибина В для различия между положительными и отрицательными результатами TESE составило 28,39 пг/мл (чувствительность 83,5%, специфичность 79,1%), а пороговое значение ФСГ – 11,05 пг/мл (чувствительность – 83,5%, специфичность – 74,5%). Площади под ЛПЗ-кривой ингибина В и ФСГ аналогичны. Уровни ингибина В и ФСГ в сыворотке коррелируют со сперматогенезом. Однако, по мнению этих авторов, ингибин В не является главным фактором прогноза наличия сперматозоидов после TESE. А их сочетание не улучшает точность прогноза результатов TESE [14].

Российские авторы также оценивали роль нарушения ингибин-активинового статуса сыворотки крови и эякулята в развитии патологии репродуктивной функции при идиопатическом бесплодии у мужчин [15]. Исследователи зафиксировали у мужчин с идиопатическим бесплодием статистически значимое снижение концентрации сперматозоидов и увеличение доли половых клеток с морфологическими аномалиями. У пациентов с патозооспермией выявлено резкое падение концентрации ингибина В в эякуляте, но не в сыворотке крови, на фоне прироста содержания

активина А, что сопровождалось закономерным смещением их соотношения, ассоциированным с ухудшением качественных и количественных параметров спермограммы [15].

М.Н. Тарасова и др. (2007) исследовали уровень ингибина В у мужчин с нарушением репродуктивной функции [9]. Полученные данные свидетельствуют о снижении концентрации ингибина В в системном кровотоке у мужчин, что характеризует подавленное состояние сперматогенеза пациентов. Полученные данные позволили сделать вывод о диагностической ценности определения уровня ингибина В при углубленном обследовании мужчин с бесплодием неясного генеза [9].

Изучению экспрессии ингибина В в половых клетках посвящено крайне мало работ. Z. Y. Dong et al. (2008) провели исследование с целью определения места синтеза ингибина В [10]. Для этого была выполнена тестикулярная биопсия 83 пациентам с азооспермией. Образцы разделили на 4 группы в соответствии с различными видами нарушений сперматогенеза: Сертоли-клеточный синдром ($n = 21$), гипосперматогенез ($n = 20$), половое недоразвитие ($n = 24$) и почти нормальный сперматогенез ($n = 18$). Определение β -В-субъединиц ингибина В проводили методом ИГХ-окрашивания различных препаратов сперматогенеза, залитых в парафин, для локализации искомым субъединиц в семенных канальцах. В результате положительные образцы показали наличие β -В-субъединиц ингибина В в обоих семенных канальцах и интерстициальной ткани яичка в виде коричневых и желтых частиц в цитоплазме. Железистые клетки яичка и ранние промежуточные сперматогенные клетки показали сильноположительный результат; клетки Сертоли в семенных канальцах – в основном положительный; околоканальцевые клетки – слабоположительный; в зрелых сперматидеях и старых сперматозоидах β -В-субъединиц ингибина В не обнаружено. Авторы доказали, что ингибин В вырабатывается клетками Сертоли, а также молодыми сперматогенными клетками в семенных канальцах.

Таким образом, несмотря на информативность, биопсия яичка остается инвазивным методом, и в этой связи поиск новых способов оценки резервной функции яичек является актуальной задачей медицины. Существующий так называемый биомаркер сперматогенеза в венозной крови – гормон ФСГ часто зависит от функции гипоталамуса.

Наше исследование демонстрирует, что уровень сывороточного и тканевого ингибина В может отражать уровень функции яичка, и этот показатель возможно использовать в качестве маркера функционального состояния сперматогенного эпителия, а также клеток Сертоли. Мы рекомендуем применять тканевые маркеры сперматогенеза с целью прогнозирования резервной функции яичек у пациентов с необструктивной азооспермией с исходно низким сывороточным ингибином В.

Таким образом, тенденция к увеличению случаев мужского бесплодия определяет необходимость разработки и внедрения в лабораторную практику новых методов анализа нарушений мужской репродуктивной функции. Оценка уровня ингибина В может стать альтернативой биопсии яичка, а также применяться для дифференциальной диагностики мужского бесплодия.

ВЫВОДЫ

Определение ингибина В можно использовать в качестве перспективного диагностического и прогностического маркера риска развития репродуктивной дисфункции.

Список литературы

1. Kumanov P., Nandipati K., Tomova A., Agarwal A. Inhibin B is a better marker of spermatogenesis than other hormones in the evaluation of male factor infertility. *Fertility and Sterility*. 2006;86 (2):332–8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.01.022
2. Nieschlag E., Behre H. M. *Andrology. Male Reproductive Health and Dysfunction*. Springer, 2010, 629 p.
3. Каприн А. Д., Аполихин О. И., Сивков А. В., Москалева Н. Г., Солнцева Т. В., Комарова В. А. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за 2003–2013 гг. Экспериментальная и клиническая урология. 2015;2:4–12.
4. Гамидов С. И., Попова А. Ю., Овчинников Р. И. Необструктивная азооспермия – клинические рекомендации. *Русский медицинский журнал*. 2015;11 (23):595–601.
5. Витязева И. И. Лечение бесплодия у мужчин с необструктивной формой азооспермии методом микродиссекционной техники извлечения сперматозоидов из ткани яичка в программе экстракорпорального оплодотворения с применением техники интраплазматической инъекции единичного сперматозоида. Обзор литературы. *Андрология и генитальная хирургия*. 2014;2:6–22.
6. Mitchell V., Robin G., Boitrelle F., Massart P., Marchetti C., Marcelli F., et al. Correlation between testicular sperm extraction outcomes and clinical, endocrine and testicular histology parameters in 120 azoospermic men with normal serum FSH levels. *Int J Androl*. 2011 Aug;34 (4):299–305. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2010.01094.x.
7. Касатонина Е. В., Ефремов Е. А., Мельник Я. И., Залетова В. В., Мшала Г. Ж. Опыт применения микрохирургической биопсии яичка и его придатка у пациентов с необструктивной азооспермией. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2014;4:38–41.
8. Jorgensen N., Liu F., Andersson A. M., Vierula M., Irvine D. S., Auger J., et al. Serum inhibin-b in fertile men is strongly correlated with low but not high sperm counts:

References

1. Kumanov P., Nandipati K., Tomova A., Agarwal A. Inhibin B is a better marker of spermatogenesis than other hormones in the evaluation of male factor infertility. *Fertility and Sterility*. 2006;86 (2):332–8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.01.022.
2. Nieschlag E., Behre H. M. *Andrology. Male Reproductive Health and Dysfunction*. Springer, 2010, 629 p.
3. Kaprin A. D., Apolikhin O. I., Sivkov A. V., Moskaleva N. G., Solntseva T. V., Komarova V. A. Analysis of urological morbidity and mortality in Russian Federation for 2003–2013. *Experimental and Clinical Urology*. 2015;2:4–12. (In Russian).
4. Gamidov S. I., Popova A. Yu., Ovchinnikov R. I. Neobstruktivnaya azoospermiya – klinicheskie rekomendatsii. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2015;11 (23):595–601. (In Russian).
5. Vityazeva I. I. In vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection in treatment of infertility in men with non-obstructive azoospermia: microdissection technique of sperm extraction from testicular tissue. Review of literature. *Andrology and Genital Surgery*. 2014;2:6–22. (In Russian).
6. Mitchell V., Robin G., Boitrelle F., Massart P., Marchetti C., Marcelli F., et al. Correlation between testicular sperm extraction outcomes and clinical, endocrine and testicular histology parameters in 120 azoospermic men with normal serum FSH levels. *Int J Androl*. 2011 Aug;34 (4):299–305. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2010.01094.x.
7. Kasatonova E. V., Efremov E. A., Melnik Ya. I., Zaletova V. V., Mshalaya G. J. The experiences with the microsurgical testis and epididymis biopsy in patients with non-obstructive azoospermia. *Experimental and Clinical Urology*. 2014;4:38–41. (In Russian).
8. Jorgensen N., Liu F., Andersson A. M., Vierula M., Irvine D. S., Auger J., et al. Serum inhibin-b in fertile men is strongly correlated with low but not high sperm counts:

Многофакторность мужского бесплодия, полиэтиологичный характер заболевания и функциональная взаимосвязь мужских половых желез с другими системами и органами требуют разностороннего и комплексного подхода к диагностике данного заболевания.

- rum inhibin-b in fertile men is strongly correlated with low but not high sperm counts: a coordinated study of 1,797 European and US men. *Fertility and Sterility*. 2010;94 (6):2128–34. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.12.051.
9. Тарасова М. Н., Чистякова Г. П., Газиева И. А., Ремизова И. И., Токарь В. И. Содержание ингибина В у мужчин с нарушением репродуктивной функции. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2007;9:77.
10. Dong Z. Y., Yu H., Xiu H. M., Sun H. C., Qiu J. H. Expression of inhibin B subunits in the testicular tissues of azoospermia patients with different pathological alterations. *National journal of andrology*. 2008;14 (1):20–2. (In Chinese).
11. Grunewald S., Glander H. J., Paasch U., Kratzsch J. Age-dependent inhibin B concentration in relation to FSH and semen sample qualities: a study in 2448 men. *Reproduction*. 2013;145 (3):237–44. DOI: 10.1530/REP-12-0415.
12. Barbotin A. L., Ballot C., Sigala J., Ramdane N., Duhamel A., Marcelli F., et al. The serum inhibin B concentration and reference ranges in normozoospermia. *Eur J Endocrinol*. 2015;172 (6):669–76. DOI: 10.1530/EJE-14-0932.
13. McNeilly A. Diagnostic applications for inhibin and activins. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;359:121–5. DOI: 10.1016/j.mce.2011.06.017.
14. Huang X., Bai Q., Yan L., Zhang Q., Geng L., Qiao Dr. J. Combination of serum inhibin B and follicle-stimulating hormone levels can not improve the diagnostic accuracy on testicular sperm extraction outcomes in Chinese non-obstructive azoospermic men. *Chin Med J (Engl)*. 2012 Aug;125 (16):2885–9.
15. Галимова Э. Ф., Ахмадуллина Г. Х., Бульгин К. В., Мочалов К. С., Галимов Ш. Н. Ингибин В и активин А в патогенезе идиопатического бесплодия у мужчин. *Казанский медицинский журнал*. 2015;5 (96):749–52. DOI: 10.17750/KMJ2015-749.

- a coordinated study of 1,797 European and US men. *Fertility and Sterility*. 2010;94 (6):2128–34. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.12.051.
9. Tarasova M. N., Chistyakova G. N., Gaziyeva I. A., Remizova I. I., Tokar V. I. Inhibin B levels in males with reproductive dysfunction. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2007;9:77. (In Russian).
10. Dong Z. Y., Yu H., Xiu H. M., Sun H. C., Qiu J. H. Expression of inhibin B subunits in the testicular tissues of azoospermia patients with different pathological alterations. *National journal of andrology*. 2008;14 (1):20–2. (In Chinese).
11. Grunewald S., Glander H. J., Paasch U., Kratzsch J. Age-dependent inhibin B concentration in relation to FSH and semen sample qualities: a study in 2448 men. *Reproduction*. 2013;145 (3):237–44. DOI: 10.1530/REP-12-0415.
12. Barbotin A. L., Ballot C., Sigala J., Ramdane N., Duhamel A., Marcelli F., et al. The serum inhibin B concentration and reference ranges in normozoospermia. *Eur J Endocrinol*. 2015;172 (6):669–76. DOI: 10.1530/EJE-14-0932.
13. McNeilly A. Diagnostic applications for inhibin and activins. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;359:121–5. DOI: 10.1016/j.mce.2011.06.017.
14. Huang X., Bai Q., Yan L., Zhang Q., Geng L., Qiao Dr. J. Combination of serum inhibin B and follicle-stimulating hormone levels can not improve the diagnostic accuracy on testicular sperm extraction outcomes in Chinese non-obstructive azoospermic men. *Chin Med J (Engl)*. 2012 Aug;125 (16):2885–9.
15. Galimova E. F., Akhmadullina G. Kh., Bulygin K. V., Mochalov K. S., Galimov Sh. N. Inhibin B and activin A in the pathogenesis of idiopathic male infertility. *Kazan Medical Journal*. 2015;5 (96):749–52. (In Russian). DOI: 10.17750/KMJ2015-749.

Информация о авторах:

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»

Костин Андрей Александрович – д. м.н., профессор, первый заместитель генерального директора ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, заведующий кафедрой урологии, онкологии, радиологии ФПК медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

<http://orcid.org/0000-0002-0792-6012>

Самсонов Юрий Владимирович – к. м.н., ведущий научный сотрудник Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, доцент кафедры урологии, онкологии и радиологии ФПК ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Демяшкин Григорий Александрович – врач-патологоанатом Научно-клинического центра ОАО

Москвичев Дмитрий Викторович – врач-уролог, андролог отделения экстракорпорального оплодотворения Клиники «Мать и дитя»

Information about authors:

Nina G. Kulchenko – PhD, urologist, doctor of ultrasonic diagnostics, senior lecturer of the Department of histology, Cytology and embryology, Peoples Friendship University of Russia

Andrey A. Kostin – MD, professor, first deputy general director, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, head of department of urology, oncology and radiology of FAS, Medical institute, Peoples Friendship University of Russia

<http://orcid.org/0000-0002-0792-6012>

Yuriy V. Samsonov – PhD, leading researcher of RCITEO, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, associate professor of department of urology, oncology and radiology, Peoples Friendship University of Russia

Grigoriy A. Demyashkin – pathologist of Scientific-clinical center JSC «RR»

Dmitriy V. Moskvichev – urologist, andrologist of in vitro fertilization department, “Mother and child” Clinic