

© С.Х.Аль-Шукри, А.М.Гзгзян, С.Ю.Боровец, В.Я.Белоусов, В.А.Торопов, 2016
УДК [616.681 – 076 : 616.69 – 008.6 + 612.014.24 – 007] – 055.1 (019.947)

С.Х. Аль-Шукри¹, А.М. Гзгзян³, С.Ю. Боровец², В.Я. Белоусов¹, В.А. Торопов¹
ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МИКРОДЕЛЕЦИЙ ЛОКУСОВ AZF
И СИНДРОМА КЛАЙНФЕЛЬТЕРА У МУЖЧИН С АЗООСПЕРМИЕЙ
В ОТНОШЕНИИ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ БИОПСИИ ЯИЧКА И
ИСХОДОВ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ
(обзор литературы)

¹Кафедра урологии с курсом урологии с клиникой ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; ²Отдел урологии НИИ хирургии и неотложной медицины ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; ³Отделение вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта

S.KH.Al`-Shukri¹, A.M.Gzgzyan³, S.Y. Borovets², V.Y. Belousov¹, V.A. Toropov¹
THE PROGNOSTIC VALUE OF AZF LOCI MICRODELETION AND
KLINEFELTER'S SYNDROME IN MEN WITH AZOOSPERMIA IN RELATION
TO THE EFFECTIVENESS OF TESTIS BIOPSY AND OUTCOMES OF ASSISTED
REPRODUCTIVE TECHNOLOGY (review of literature)

¹Department of Urology with the course of urology and clinic; ²Department of urology, Research institute of surgery and emergency medicine Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University; ³Department of assisted reproductive technologies FSBI Research institute of obstetrics, gynecology and reproductology named after. D. O. Ott

РЕФЕРАТ

В данной статье представлен обзор отечественной и зарубежной литературы о результативности процедур биопсии яичка и вспомогательных репродуктивных технологий у мужчин с азооспермией, обусловленной микроделецией локуса AZF длинного плеча Y хромосомы и синдромом Клайнфельтера.

Ключевые слова: азооспермия, синдром Клайнфельтера, микроделеция AZF, TESE, ICSI.

ABSTRACT

This article provides native and foreign literature review about effectiveness of testis biopsy and assisted reproductive technologies (ART) in men with azoospermia caused by microdeletion of Y-chromosome long arm AZF locus and Klinefelter's syndrome.

Key words: azoospermia, Klinefelter's syndrome, microdeletion AZF, TESE, ICSI.

В последние годы в фокусе внимания и урологов и репродуктологов находится вопрос о повышении эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у бесплодных пар с мужским фактором бесплодия, проявляющимся грубыми нарушениями сперматогенеза, в частности азооспермией. Часто в патогенезе заболевания у этих пациентов ведущая роль принадлежит генетическим факторам, к числу которых относятся микроделеции локусов AZF длинного плеча Y хромосомы и синдром Клайнфельтера. Также остается актуальным вопрос наследования генетической

патологии потомством при использовании процедур ВРТ у этой категории больных.

Азооспермия (отсутствие сперматозоидов и клеток сперматогенеза в эякуляте) является показанием к выполнению биопсии яичка. Азооспермия и олигозооспермия тяжелой степени встречаются, соответственно, в 10–20% и 15–20% всех случаев наиболее тяжелых форм нарушения сперматогенеза [1]. Распространенность азооспермии в популяции всех мужчин составляет 1%, среди бесплодных мужчин – 10–15% [2–4]. Азооспермия связана с рядом необратимых нарушений работы тканей яичек (клеток Лейдига, клеток Сертоли), приводящих к угнетению сперматогенеза [5]. Выделяют обструктивную (ОА) и необструктивную азооспер-

Аль-Шукри С.Х. Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова. Тел.: (812) 338-69-18, e-mail: alshukri@mail.ru

мию (НОА). Последняя встречается чаще (почти в 60% случаев); возможно также сочетание НОА и ОА. Нарушение проходимости семявыносящих протоков при ОА может быть обусловлено травмой, урогенитальными инфекциями, операциями на органах мошонки, вазорезекцией с целью мужской контрацепции, а также некоторыми генетическими синдромами, например муковисцидозом. НОА (секреторная) обусловлена нарушением процессов созревания сперматозоидов в ткани яичка, причинами которого в ряде случаев могут быть различные генетические нарушения (аномалии половых хромосом, синдром Клайнфельтера, транслокации и мутации в AZF-зоне Y-хромосомы и др.) [4]. Несмотря на выраженные нарушения сперматогенеза, у таких пациентов этот процесс в 10–50% случаев может быть сохранен в отдельных участках ткани яичка (очаговый сперматогенез) [6, 7]. При этом получение сперматозоидов возможно только с помощью биопсии яичек и последующим использованием обнаруженных в биоптатах тестикулярной ткани сперматозоидов в протоколах BPT – экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и/или интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в яйцеклетку (ИКСИ/ICSI) [6, 7].

В настоящее время для мужчин с тяжелой формой олигозооспермии единственным эффективным методом преодоления бесплодия является ICSI, а для пациентов с азооспермией – ICSI в сочетании с получением сперматозоидов из биоптатов яичка, полученных с помощью TESA или TESE [1]. Оптимальный метод получения достаточного количества подвижных сперматозоидов для ICSI и/или криоконсервации должен быть наименее травматичным. В последнее время для выбора участков с более интенсивным кровоснабжением, где выявляют более активный процесс сперматогенеза, стали применять цветное доплеровское сканирование. Это позволило чаще обнаруживать сперматозоиды при проведении TESE: у 77% мужчин с НОА; даже при повышенном уровне ФСГ в плазме крови сперматозоиды находят в половине случаев. Обнаружение зрелых сперматозоидов при НОА является ключевым этапом для успешного лечения бесплодия. При этом важным является не только само наступление беременности, но и рождение здорового потомства с отсутствием генетических аномалий [4]. Современным методом, повышающим вероятность обнаружения сперматозоидов у пациентов с азооспермией, в том числе обусловленной синдромом Клайнфельтера (мозаичная и немозаичная формы) и микроделециями в локусе AZF, является microTESE. Данная операция

впервые была осуществлена P. Schlegel в 1999 г. [8]. Тогда использовали оптическое увеличение ($\times 6$ – $\times 8$) для обнаружения кровеносных сосудов под поверхностью влажной оболочки яичка, что помогало производить разрезы в его аваскулярных зонах. Впоследствии методика microTESE была усовершенствована. Вместо традиционно используемых нескольких разрезов тестикулярной ткани стали производить широкое рассечение белочной оболочки яичка вблизи срединной его части для оптимальной визуализации паренхиматозной ткани, а улучшение визуализации самой паренхимы облегчало интраоперационное использование микроскопа с 20–25-кратным увеличением. Во время этой процедуры определяли отдельные непрозрачные (белого цвета) и более крупные по диаметру семенные каналы, где вероятность сохранения процессов сперматогенеза выше. Во время операции проводили забор сразу нескольких микроскопических участков ткани паренхимы яичка весом 2–10 мг, что значительно меньше по сравнению со стандартной биопсией, при которой извлекали в среднем 250–750 мг ткани. Кроме того, идентификация аваскулярных участков при разрезе белочной оболочки практически сводит к минимуму вероятность интраоперационного повреждения сосудов и образования гематом [4].

P. Schlegel (1999) сравнил две группы пациентов: 22 мужчинам проводилась стандартная мультифокальная биопсия, 27 – microTESE. Автор наблюдал значительное повышение частоты обнаружения сперматозоидов при проведении последней (63% vs 45%). У пациентов, подвергшихся microTESE, удаляли значительно меньшее количество тестикулярной ткани (9,4 мг vs 720,0 мг). К 2006 г. группа P. Schlegel провела 684 microTESE у 563 мужчин; частота обнаружения сперматозоидов составила 61% [8, 9].

Прогностическая значимость микроделений локусов AZF в отношении исходов биопсии яичка и BPT

Среди генов, вовлеченных в процесс сперматогенеза, особого внимания заслуживают гены, локализованные в локусах AZF (azoospermia factor) длинного плеча Y-хромосомы (Yq) [10, 11]. Микроделеции в локусе AZF выявляют у 12–15% мужчин при азооспермии, а при менее тяжелой форме патологии сперматогенеза (олигозооспермии) – у 8–10% мужчин [4, 12].

Выделяют три основных локуса: AZFa, AZFb и AZFc, делеции в которых выявляют у 1–50% мужчин с нарушением фертильности [10, 11]. При

этом микроделецию в субрегионе AZFc выявляют в 75–80% случаев; в субрегионах AZFb+c – в 20–22%; в субрегионе AZFa – в 3–5% случаев [4, 12]. С помощью существующих в настоящее время методов цитогенетической и молекулярно-генетической диагностики макро- и микроделеции Y-хромосомы, захватывающие locus AZF, удается обнаружить у 10–15% мужчин с азооспермией и у 5–10% мужчин с олигозооспермией тяжелой степени. Впервые роль делеций локуса Yq11 в этиологии нарушения сперматогенеза и бесплодия у мужчин была показана в 1976 г. Tiepolo и Zuffardi. Дальнейшие цитогенетические и молекулярно-генетические исследования позволили с помощью STS-технологии (sequence-tagged sites) построить детальную карту Y-хромосомы, включающую 43 делеционных интервала. Было подтверждено наличие локуса AZF в дистальной части длинного плеча Y-хромосомы, доказано, что при микроделециях в этих локусах возникают те или иные нарушения сперматогенеза. В 1996 г. P.H. Vogt и соавт. на основе полученных данных о локализации и размере делеций, выявленных у 26 мужчин, предложили выделить в локусе Yq11.21-q11.23 три неперекрывающихся субрегиона: AZFa, AZFb и AZFc [1].

Делеции в локусе AZFa, как правило, приводят к полному отсутствию сперматогониев, и в сперматогенной ткани присутствуют только клетки Сертоли. В локусе AZFb основная роль принадлежит семейству генов RBMY, входящему в состав мультигенного семейства, имеющего РНК-связывающий домен. Ген RBMY экспрессирует белок, который контролирует сплайсинг в сперматогенных клетках. Делеции гена RBMY приводят к блокированию сперматогенеза на стадии мейоза [10].

При наличии микроделеций AZFa и AZFb локусов отсутствуют гены, ответственные за сперматогенез, и изначально считалось, что при данной патологии жизнеспособные сперматозоиды в эякуляте всегда отсутствуют, а при биопсии яичка их также не находят [13, 14]. Однако, по результатам недавних исследований, выполненных S.H. Park и соавт. (2013), были найдены сперматозоиды в эякуляте одного гражданина Кореи с AZFb микроделецией. Таким образом, подвергнута сомнению «догма» о том, что при делеции AZFb сперматозоиды в эякуляте или в биоптатах яичка всегда отсутствуют, и что единственная возможность деторождения при данной патологии – это использование донорской спермы или усыновление [14].

У пациентов с делецией в локусе AZFc имеет место широкая вариабельность клинических проявлений: от олигоспермии до полного отсутствия

сперматогенных клеток. Важно отметить, что в этом случае степень регрессии сперматогенного эпителия увеличивается с возрастом. В локусе AZFc локализован также ген DAZ (deleted in azoospermia), содержащий РНК-связывающий домен, что указывает на участие генов этого семейства в трансляции мРНК и, по-видимому, в дифференцировке сперматогенных клеток и мейотическом делении. Делеция DAZ приводит к блокированию сперматогенеза на стадии пахитены. Установлено присутствие белков DAZ в поздних сперматидеях и хвосте сперматозоидов [10].

Использование репродуктивных технологий дает шанс иметь потомство мужчинам, у которых присутствует микроделеция локуса AZFc Y-хромосомы. Всем пациентам с азооспермией или олигозооспермией тяжелой степени, а также мужчинам, которым планируется программа ЭКО в рамках комплексного клинико-генетического обследования, необходимо обязательное проведение анализа микроделеций Y-хромосомы и последующего медико-генетического консультирования [1]. Предварительное (до выполнения биопсии яичка) определение делеций в AZF-регионах Y-хромосомы позволяет прогнозировать результативность данной процедуры [4]. Так, у пациентов с AZFc делециями сперматогенез может быть сохранен, нарушен или отсутствовать. У данной категории больных сперматозоиды могут быть получены в процессе биопсии яичка или в некоторых случаях присутствовать в эякуляте. При этом при рождении потомка мужского пола данный вид мутации будет унаследован в 100% случаев вне зависимости от вида оплодотворения (в естественном цикле или с помощью ВРТ). У потомков женского пола вероятность наследования данной мутации равна нулю [15].

Известно, что вероятность обнаружения сперматозоидов при биопсии яичка у пациентов с микроделециями в локусе AZF различна. Делеции AZFc (и частично AZFb) связаны с успешным поиском сперматозоидов примерно в 50% случаев, а в случае наличия у пациента полной делеции AZFa или AZFb (или AZFb+c) вероятность нахождения зрелых сперматозоидов фактически равна нулю [16, 17]. У мужчин с азооспермией и AZFc-делецией чаще всего получают сперматозоиды, пригодные для ICSI [18].

В целом, сообщения об успешности проведения ICSI у пациентов с AZF-микроделециями достаточно противоречивы. Некоторые исследователи сообщали об отсутствии различий в частоте наступления оплодотворения, возможности имплан-

тации эмбриона и возникновении беременности. Другие авторы указывают на снижение частоты оплодотворения и ухудшение показателей состояния эмбрионов при использовании сперматозоидов, полученных от мужчин с делециями в локусе AZF. В последнее время появились сообщения, указывающие на высокий риск рождения детей с мозаицизмом по половым хромосомам и синдромом Шерешевского–Тернера у отцов, являющихся носителями микроделений локуса AZF. Анеуплоидия по хромосоме Y вследствие ее потери в дифференцирующихся мужских половых клетках или клеточных линиях эмбриона может привести к рождению детей с синдромом Шерешевского–Тернера (кариотип 45,X), а также с двойственным развитием гениталий (мозаицизм по половым хромосомам 45,X/46,XY). При обследовании пациентов с кариотипом 45,X/46,XY в 33% случаев были выявлены микроделения локуса AZF. Кроме того, было показано, что, по крайней мере, около 15% пациентов с микроделениями субрегиона AZFc могут являться носителями немногочисленного клона клеток 45,X. Низкие показатели оплодотворяющей способности сперматозоидов, несущих Y-хромосому с микроделениями в локусе AZF, могут быть причиной повышенного соотношения рождения девочек над мальчиками при использовании ICSI без преимплантационной диагностики эмбриона [1]. Для уточнения этих сведений необходимо проведение дальнейших исследований.

Прогностическая значимость синдрома Клайнфельтера в отношении исходов биопсии яичка и ВРТ

Синдром Клайнфельтера (СК) – наиболее частая форма мужского гипергонадотропного гипогонадизма и одна из наиболее распространенных эндокринных патологий, занимающая третье место после сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы [19]. Метаболическая дисфункция при СК описана в большом количестве исследований. Чаще всего выявляют сахарный диабет 2-го типа, низкую мышечную массу, ожирение, низкую чувствительность к инсулину, сниженную мышечную силу и сниженный объем потребления кислорода [20]. Этот синдром диагностируется у 10–12% мужчин с азооспермией. Распространенность синдрома Клайнфельтера колеблется от 1/500 до 1/1000 в общей популяции мужского населения и возрастает до 3–4% среди бесплодных мужчин [4, 19, 21].

Однако есть основания предполагать, что примерно у половины больных на протяжении всей их жизни этот синдром остается нераспознанным [22]. На сегодняшний день часто имеет место не-

достаточная диагностика СК: только 39% мужчин с СК диагноз устанавливают постнатально [23]. Доля пациентов, кому диагностируют СК до пубертатного периода, составляет всего 10% [4, 24]. Это может быть связано как с трудностью диагностики СК, так и с его различными фенотипическими проявлениями [25, 26].

Таким пациентам, в большинстве случаев, проводят лечение не основного заболевания – гипогонадизма, а лишь его осложнений [19]. Спектр фенотипов взрослых пациентов с СК очень широк – от явных проявлений гипогонадизма до нормально вирилизованных мужчин [4].

Около 80% случаев заболевания связано с врожденным нарушением количества хромосом – 47, XXY. У 20% больных имеется мозаицизм 46, XY/47, XXY, одна или несколько добавочных Y-хромосом (например, 48, XYY), более выраженные X-хромосомные анеуплоидии (48, XXXY; 49, XXXXY) или структурно аномальные X-хромосомы [19, 22].

Классификация по L. Wilkins (1963) в модификации Т.А. Кулаковой (1983) объединяет все разновидности анеуплоидий у пациентов с мужским фенотипом и увеличением количества хромосом X и Y, а также различные их мозаичные формы, сопровождающиеся дисгенезией семенных канальцев. Однако некоторые авторы считают, что отличительные клинические признаки носителей таких анеуплоидий от классических случаев СК (47, XXY) ставят под сомнение подобную точку зрения (Голубева И.В., 1980; Курило Л.Ф., 1996). Нарушение числа хромосом обусловлено их нерасхождением либо при мейозе на ранней стадии развития зародышевых клеток, либо при митотическом делении клеток на начальных этапах развития эмбриона. При этом преобладает патология мейоза; в 2/3 случаев нерасхождение имеет место при материнском оогенезе и в 1/3 – при отцовском сперматогенезе.

Фактором риска возникновения СК является, по-видимому, возраст матери; при этом связь с возрастом отца не установлена. В отличие от многих других анеуплоидий, СК не связан с повышенным риском аборт и не является летальным фактором.

В постпубертатном периоде наиболее частыми причинами обращения пациентов с СК к врачу являются бесплодие и нарушение половой функции. У 10% мужчин с азооспермией обнаруживается СК [19].

До недавнего времени единственной неразрешимой проблемой, с которой сталкивались мужчины с СК (особенно с немозаичной формой),

была проблема бесплодия. При гистологическом исследовании ткани яичек у них определяются обширные поля клеток Лейдига и гиалинизированные и склерозированные семенные каналцы с редкими очагами незаконченного сперматогенеза [4, 27]. С появлением современных ВРТ и методов ICSI и microTESE появилась возможность лечения бесплодия и в этой группе пациентов [4]. Приблизительно у 8% взрослых мужчин с немозаичным СК сперматозоиды присутствуют в эякуляте. У этих мужчин обычно имеет место криптозооспермия или тяжелая форма олигозооспермии с нарушениями подвижности и морфологии сперматозоидов [28]. В недавних исследованиях была показана возможность получения сперматозоидов методом microTESE для процедур ЭКО/ИКСИ даже у пациентов с немозаичным вариантом СК. При этом вероятность получения сперматозоидов варьировала от 56 до 69%, а вероятность рождения ребенка с помощью ICSI составила 28% [29, 30].

В 1998 г. G. Palermo и соавт. впервые сообщили о нескольких случаях успешного лечения бесплодия у мужчин с немозаичной формой СК. За последние 15 лет зарегистрировано более 100 детей с нормальным кариотипом, рожденных от мужчин с СК [30–35].

В исследовании E. Greco и соавт. (2013) 38 пациентам с немозаичным СК была проведена биопсия яичка методом TESE и microTESE, и в 15 (39,5%) случаях сперматозоиды были обнаружены. Всего проанализировано 26 циклов ICSI: 10 – со свежей спермой и 16 – с криоконсервированной спермой, при этом частота оплодотворения была одинаковой. Родились 16 детей: 8 – при использовании свежей спермы и 8 – размороженной [15]. M. Sabbaghian и соавт. (2014) показали, что СК не уменьшает шанс обнаружения сперматозоидов при биопсии и использования их в дальнейшем при ICSI [36]. Было показано, что microTESE с последующим выполнением ICSI является успешной процедурой для большинства мужчин с СК [36].

Хотя microTESE в целом – весьма результативная технология получения сперматозоидов от мужчин с НОА, нет ни одного клинического показателя, который бы предсказывал эффективность microTESE у мужчин с СК [37, 38].

Важно отметить, что вероятность обнаружения сперматозоидов в процессе выполнения биопсии яичка снижается с возрастом. Следовательно, мужчинам с СК биопсию яичка следует выполнять как можно раньше [39]. Пациенты, у которых СК был диагностирован в раннем возрасте (подростковом), должны быть направлены к репродуктологу. Если

же диагноз был установлен позже, то консультация специалиста должна быть организована сразу после установления диагноза [40].

Важным является вопрос вероятности передачи генетических нарушений потомству, рожденному с использованием ВРТ. Известно, что у мужчин с немозаичным СК присутствует очаговый сперматогенез, происходящий от эуплоидных герминальных клеток. Следовательно, большинство детей, рожденных от родителей с немозаичным СК, имеют нормальный кариотип [41]. При достижении беременности методами ЭКО при наличии СК у мужчины появляется высокий риск возникновения анеуплоидии по половым хромосомам у эмбрионов [42, 43], что может привести к передаче мутации потомству. Для исключения рождения детей с СК некоторые исследователи рекомендуют выполнять генетические исследования сперматозоидов для подтверждения наличия гаплоидного набора хромосом. Потомство будет здоровым, если сперматозоиды содержат гаплоидный набор – 23 X или 23 Y [19].

Таким образом, прогностическая значимость генетических факторов – синдрома Клайнфельтера и делеции локуса AZF – весьма велика, но не всегда трактуется идентично. Выявление данных мутаций на этапе планирования процедур ВРТ нередко позволяет не только установить причину азооспермии, патозооспермии, но и оценить целесообразность выполнения биопсии яичка (вероятность обнаружения сперматозоидов в биоптатах ткани яичка), а также прогнозировать исходы самих процедур ВРТ. Важно отметить, что частота обнаружения сперматозоидов при выполнении биопсии яичка, а также эффективность процедур ВРТ уменьшается с возрастом у больных азооспермией, обусловленной как микроделецией AZFc, так и СК.

Всем больным при наличии у них азооспермии перед выполнением биопсии яичка целесообразно проведение генетических исследований – изучение кариотипа и наличия микроделетций AZF-региона Y-хромосомы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Черных ВБ, Курило ЛФ, Шилейко ЛВ и др. Анализ микроделетций в локусе AZF у мужчин с бесплодием: совместный опыт исследований. *Медицинская генетика* 2003; 2: 367–379 [Cherny'kh VB, Kurilo LF, Shilei'ko LV i dr. Analiz mikrodeletcii' v lokuse AZF u muzhchin s besplodiem: sovmestny'i' opyt issledovaniy'. *Meditsinskaya genetika* 2003; 2: 367–379]
2. Aziz N. The importance of semen analysis in the context of azoospermia. *Clinics (Sao Paulo)* 2013; 68 (1): 35–38
3. Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. An update on the clinical assessment of the infertile male. *Clinics (Sao Paulo)* 2011; 66: 691–700

4. Витязева ИИ. Современные подходы к лечению азооспермии методом микро-ТЕСЕ в программе ЭКО/ИКСИ. Обзор литературы. Часть II /И. И. Витязева, С. В. Боголюбов. Проблемы эндокринологии. М.: Медицина. 2013; 59(5): 47-60 [Vitiazeva I. I. Sovremennyye podhody k lecheniiu azoospermii metodom mikro-TESE v programme E'KO/IKSI. Obzor literatury'. Chast' II /I. I. Vitiazeva, S. V. Bogoliubov. Problemy e'ndokrinologii. M.: Meditsina. 2013; 59(5): 47-60]
5. Esteves SC, Agarwai A. The azoospermic male: current knowledge and future perspectives. *Clinics (Sao Paulo)* 2013; 68 (1): 1-4
6. Silber SJ. Microsurgical TESE and the distribution of spermatogenesis in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 2000; 15: 2278-2284
7. Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. Sperm retrieval techniques for assisted reproduction. *Int Braz J Urol* 2011; 37: 570-583
8. Schlegel PN. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod* 1999; 14(1): 131-135
9. Schlegel PN, Tanrikut A, Li PS. Microdissection testicular sperm extraction (TESE) in non-obstructive azoospermia. *Fertil Steril* 2006; 86: 519
10. Федорова ИД, Кузнецов ТВ. Генетические факторы мужского бесплодия. Журнал акушерства и женских болезней 2007; LVI (1): 64-72 [Fedорова ID, Kuznetsov TV. Geneticheskie faktory muzhskogo besplodiya. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney' 2007; LVI(1): 64-72]
11. Liu XH, Qiao J, Li R et al. Y chromosome AZFc microdeletion may not affect the outcomes of ICSI for infertile males with fresh ejaculated sperm. *J Assist Reprod Genet* 2013; 30: 813-819
12. Гончарова НН, Мартышкина ЕЮ, Казначеева ТВ и др. Медико-генетические аспекты бесплодия. Акушерство, гинекология и репродукция 2012; 2: 35-40 [Goncharova NN, Marty'shkina Elu, Kaznacheeva TV i dr. Mediko-geneticheskie aspekty' besplodiya. Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija 2012; 2: 35-40]
13. Krausz C, Chianese C, Giachini C et al. The Y chromosome-linked copy number variations and male fertility. *J Endocrinol Invest* 2011; 34: 376-382
14. Park SH, Lee HS, Choe JH et al. Success rate of microsurgical multiple testicular sperm extraction and sperm presence in the ejaculate in Korean men with Y chromosome microdeletions. *Korean J Urol* 2013; 54: 536-540
15. Greco E, Scarselli F, Minasi MG et al. Birth of 16 healthy children after ICSI in cases of nonmosaic Klinefelter syndrome. *Hum Reprod* 2013; 28: 1155-1160
16. Krausz C, Quinatan-Murci L, McElreavey K. Prognostic value of Y deletion analysis: What is the clinical prognostic value of Y chromosome microdeletion analysis? *Hum Reprod* 2000; 15(7): 1431-1434
17. Vogt PH, Edelmann A, Kirsch S et al. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Mol Genet* 1996; 5(7): 933-943
18. Витязева ИИ. Современные технологии в лечении азооспермии методом микродиссекции ТЕСЕ в программе ЭКО/ИКСИ. Обзор литературы. Часть I /И. И. Витязева, С. В. Боголюбов. Проблемы эндокринологии. Медицина 2012; 5: 66-74 [Vitiazeva I. I. Sovremennyye tekhnologii v lechenii azoospermii metodom mikrodissekcii TESE v programme E'KO/IKSI. Obzor literatury'. Chast' I /I. I. Vitiazeva, S. V. Bogoliubov. Problemy e'ndokrinologii. Meditsina 2012; № 5: 66-74]
19. Калинин СЮ, Виноградов ИВ. Синдром Клайнфельтера: клиника, диагностика, лечение. Фарматека 2008; 17 (171): 70-76 [Kalinchenko Slu, Vinogradov IV. Sindrom Klainfel'tera: klinika, diagnostika, lechenie. Farmateka 2008; 17 (171): 70-76]
20. Gravholt CH, Jensen AS, Host C et al. Body composition, metabolic syndrome and type 2 diabetes in Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr* 2011; 100: 871-877
21. Klinefelter HF Jr, Reifenstein EC Jr, Albright F. Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without a-Leydigism and increased excretion of follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1942; 2: 615-627
22. Abramsky L, Chapple J. 47,XXY (Klinefelter syndrome) and 47,YYY: estimated rates of and indication for postnatal diagnosis with implications for prenatal counseling. *Prenat Diagn* 1997; 17: 363-368
23. Herlihy AS, Halliday JL, Cock ML et al. The prevalence and diagnosis rates of Klinefelter syndrome: an Australian comparison. *Med J Aust* 2011; 194: 24-28
24. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and Postnatal Prevalence of Klinefelter Syndrome: A National Registry Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 622-626
25. Bourke E, Snow P, Herlihy A et al. A qualitative exploration of mothers' and fathers' experiences of having a child with Klinefelter syndrome and the process of reaching this diagnosis. *Eur J Hum Genet* 2013; 7: 31-36
26. Herlihy A, Halliday J, McLachlan R et al. Assessing the risks and benefits of diagnosing genetic conditions with variable phenotypes through population screening: Klinefelter syndrome as an example. *J Community Genet* 2010; 1: 41-46
27. Нишлаг Э, Бере ГМ. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы. М: МИА. 2005 [Nishlag E., Bere G.M. Andrologiya. Muzhskoe zdorov'e i disfunktsiya reproduktivnoi' sistemy'. M: MIA. 2005]
28. Selice R, Di Mambro A, Garolla A et al. Spermatogenesis in klinefelter syndrome. *J Endocrinol Invest* 2010; 33: 789-793
29. Yarli Hakan. TESE-ICSI in patients with non-mosaic Klinefelter syndrome. *RBM Online* 2009; 18(6): 756-760
30. Schiff JD, Palermo GD, Veeck LL et al. Success of testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 2304-2322
31. Bastida MG, Rey RA, Bergada I et al. Establishment of testicular endocrine function impairment during childhood and puberty in boys with Klinefelter syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67(6): 863-867
32. Palermo GD, Schlegel PN, Sills ES et al. Births after intracytoplasmic injection of sperm obtained by testicular extraction from men with nonmosaic Klinefelter's syndrome. *Engl J Med* 1998; 338(9): 588-590
33. Nodar F, De Vincentiis S, Olmedo SB et al. Birth of twin males with normal karyotype after intracytoplasmic sperm injection with use of testicular spermatozoa for a nonmosaic patient with Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril* 1999; 71(6): 1149-1152
34. Poulakis V, Witzsch U, Diehl W et al. Birth of two infants with normal karyotype after intracytoplasmic injection of sperm obtained by testicular extraction from two men with nonmosaic Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril* 2001; 76(5): 1060-1062
35. Friedler S, Raziel A, Strassburger D et al. Outcome of ICSI using fresh and cryopreserved-thawed testicular spermatozoa in patients with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *Hum Reprod* 2001; 16
36. Sabbaghian M, Modarresi T, Hosseini H et al. Comparison of sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection outcome in patients with and without Klinefelter syndrome. *Urology* 2014 Jan; 83(1): 107-110
37. Sigman M. Klinefelter syndrome: how, what, and why? *Fertil Steril* 2012; 98: 251-252
38. Ramasamy R, Reifsnnyder JE, Hussein J et al. Localization of sperm during microdissection testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. *J Urol* 2013; 189: 643-646
39. Okada H, Goda K, Yamamoto Y et al. Age as a limiting factor for successful sperm retrieval in patients with nonmosaic Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril* 2005; 84: 1662-1664
40. Groth KA, Skakkebaek A, Host C et al. Clinical review: Klinefelter syndrome—a clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 20-30
41. Madureira C, Cunha M, Sousa M et al. Treatment by testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection of 65 azoospermic patients with nonmosaic Klinefelter syndrome with birth of 17 healthy children. *Andrology* 2014; Jul 2(4): 623-631
42. Staessen C, Tournaye H, Van Assche E et al. PGD in 47,XXY Klinefelter's syndrome patients. *Human Reprod Update* 2003; 9: 319-330

43. Kahraman S, Findikli N, Berkil H et al. Results of preimplantation genetic diagnosis in patients with Klinefelter's syndrome. *Reproductive BioMedicine Online* 2003; 7: 346–352

Сведения об авторах:

Проф. Аль-Шукри Сальман Хасунович

Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, кафедра урологии с курсом урологии с клиникой. Тел.: (812) 338-69-18, e-mail: alshukri@mail.ru

Prof. Salman Al-Shukri MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: Russia, 197022, St.Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Urology with course of urology with clinic. Phone (812) 338-69-18; e-mail: alshukri@mail.ru

Гзгзян Александр Мкртичевич, д.м.н.

Россия, 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. Отделение вспомогательных репродуктивных технологий, ФГБНУ НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта. Тел.: (812) 325-32-20, e-mail: agzgzyan@gmail.com

Alexander Gzgzyan MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: Russia, 199034, St-Petersburg, Mendeleyevskaya line 3, FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O.Ott", Department of assisted reproductive technology. Phone (812) 325-32-20; e-mail: agzgzyan@gmail.com

Проф. Боровец Сергей Юрьевич, д.м.н.

Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Отдел урологии НИИ хирургии и неотложной медицины ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. Тел.: 8-911-299-46-05, e-mail: sborovets@mail.ru

Sergey Borovets MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: Russia, 197022, St.Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, First Pavlov St.Petersburg State Medical University, Department of Urology, Research Institute of surgery and emergency care. Phone 8-911-299-46-05; e-mail: sborovets@mail.ru

Доц. Белоусов Владислав Яковлевич

Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, кафедра урологии с курсом урологии с клиникой. Тел.: (812) 338-69-18, e-mail: urolog.kaf@mail.ru

Associate professor Vladislav Belousov MD, PhD.

Affiliations: Russia, 197022, St.Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, First Pavlov St.Petersburg State Medical University, Department of Urology with course of urology with clinic. Phone (812) 338-69-18; e-mail: urolog.kaf@mail.ru

Торопов Виктор Александрович

Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, кафедра урологии с курсом урологии с клиникой. Тел.: 8-911-178-73-88, e-mail: toropov-1990@mail.ru

Victor Toropov MD, PhD-student.

Affiliations: Russia, 197022, St.Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, First Pavlov St.Petersburg State Medical University, Department of Urology with course of urology with clinic. Phone 8-911-178-73-88; e-mail: toropov-1990@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 12.01.2016 г.

Принята в печать: 12.05.2016 г.