

ЛЕЧЕНИЕ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ — ВЗГЛЯД В БУДУЩЕЕ

Ю.В. Олефир¹, А.Р. Живулько², Д.М. Монаков^{3,4}, А.А. Грицкевич^{3,4}, А.Г. Кочетов^{5,6}¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова». Москва, Россия² ООО «Центр иммунологии и репродукции». Москва, Россия³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского». Москва, Россия⁴ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы». Москва, Россия⁵ ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий, Центральный военный клинический госпиталь им. А. А. Вишневского». Красногорск, Россия⁶ Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)». Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Активное развитие биотехнологий открывает новые возможности для преодоления мужского бесплодия. В данном литературном обзоре представлены перспективные методики, которые в ближайшее время могут быть внедрены в медицинскую практику, в частности, у пациентов с необструктивной азооспермией.

Материалы и методы. Проведены поиск, анализ и систематизация релевантных медицинских публикаций в базах данных PubMed и eLibrary по ключевым словам «мужское бесплодие» («male infertility»), «лечение» («treatment»), «новые технологии» («up-to-date technologies»), в результате которых отобрано и включено в настоящий обзор 27 публикаций.

Результаты и обсуждение. Для преодоления бесплодия у мужчин с остановкой сперматогенеза проводится изучение возможности применения сперматоцитов 2-го порядка и круглых сперматид для интрацитоплазматической инъекции. Также исследуется возможность индукции развития сперматозоидов из соматической плюрипотентной стволовой клетки в условиях *in vitro*. Кроме того, для осуществления сперматогенеза *in vitro* может быть использована органотипическая культура (фрагмент тестикулярной ткани), для чего применяются 2D и 3D-системы культивирования.

Заключение. Новые технологии преодоления мужского бесплодия дают шанс отцовства пациентам с необструктивной азооспермией, не имеющих зрелых сперматозоидов. Их разработка и будущее внедрение в повседневную практику остается предметом исследований и активных дискуссий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мужское бесплодие; лечение; новые технологии; незрелые клетки; сперматогенез *in vitro*; органотипические культуры; 2D-системы; 3D-системы

КОРРЕСПОНДЕНЦИЯ: Живулько Андрей Романович, e-mail: a.zhivulko@yandex.ru

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Олефир Ю.В., Живулько А.Р., Монаков Д.М. и др. Лечение мужского бесплодия — взгляд в будущее // Вестник Медицинского института непрерывного образования. — 2025. — Т. 5, № 2. — С. 96–102. — DOI 10.36107/2782-1714_2025-5-2-96-102

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ: Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЗАЯВЛЕНИЕ О ДОСТУПНОСТИ ДАННЫХ: Данные текущего исследования можно получить по обоснованному запросу у корреспондирующего автора.

MALE INFERTILITY TREATMENT: A FUTURE OUTLOOK

Yu.V. Olefir¹, A.R. Zhivulko², D.M. Monakov^{3,4}, A.A. Gritskevich^{3,4}, A.G. Kochetov^{5,6}¹ First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov, Moscow, Russia² Center for Immunology and Reproduction, Moscow, Russia³ National Medical Research Center of Surgery named after A. V. Vishnevsky, Moscow, Russia⁴ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia⁵ National Medical Research Center for High Medical Technologies, Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky, Krasnogorsk, Russia⁶ Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnology University (ROSBIOTECH), Moscow, Russia

ABSTRACT

Background. The active development of biotechnologies opens new opportunities for overcoming male infertility. This literature review presents promising techniques that may soon be implemented in medical practice in patients with non-obstructive azoospermia.

Materials and methods. A search, analysis and systematization of relevant medical publications in PubMed and eLibrary databases was carried out using the keywords «мужское бесплодие» («male infertility»), «лечение» («treatment»), «новые технологии» («up-to-date technologies»). 27 publications were selected and included in this review.

Results and discussion. To overcome infertility in men with spermatogenesis arrest, the possibility of using spermatocytes of the 2nd order and round spermatids for intracytoplasmic injection is studied. The possibility of inducing the development of spermatozoa from a somatic pluripotent stem cell *in vitro* is also investigated. In addition, an organotypic culture (a fragment of testicular tissue) can be used to carry out spermatogenesis *in vitro*, for which 2D- and 3D-systems are used.

Conclusion. New technologies for overcoming male infertility give a chance of fatherhood to patients with non-obstructive azoospermia who do not have mature spermatozoa. Their development and future implementation in everyday practice remains the subject of research and active discussions.

KEYWORDS: male infertility, treatment, new technologies, immature cells, in vitro spermatogenesis, organotypic cultures, 2D-systems, 3D-systems

CORRESPONDENCE: Andrey R. Zivulko, e-mail: a.zhivulko@yandex.ru

FOR CITATIONS: Olefir Yu.V., Zhivulko A.R., Monakov D.M. [et al.] Male Infertility Treatment: A Future Outlook // Bulletin of the Medical Institute of Continuing Education. — 2025. — V. 5, No. 2. — P. 96–102. — DOI 10.36107/2782-1714_2025-5-2-96-102.

FUNDING SOURCE: The authors declare no funding for the study.

DECLARATION OF COMPETING INTEREST: The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data from the current study are available from the corresponding author upon reasonable request.

ВВЕДЕНИЕ

Последнее десятилетие ознаменовалось бурным развитием в области биотехнологий. Многие специалисты говорят о грядущей революции в этой области, сопоставимой с взрывным ростом IT-индустрии в последнем десятилетии XX века [1–3].

Эта биотехнологическая революция, безусловно, не обходит стороной и область репродуктивной медицины. Новые технологии идут на помощь в борьбе с наиболее тяжелой формой мужского бесплодия — необструктивной азооспермией.

Золотым стандартом лечения необструктивной азооспермии на сегодняшний день является микрохирургическая тестикулярная экстракция, в результате которой по разным данным в 30–70% случаев удается обнаружить сперматозоиды, которые в дальнейшем могут быть использованы в процедуре ИКСИ [4].

К сожалению, на сегодняшний день в случае отсутствия обнаружения сперматозоидов при проведении тестикулярной экстракции, как правило, предлагается использовать донорский материал.

В данной работе мы рассмотрим уже имеющиеся и разрабатываемые методики лечения мужского бесплодия, вызванного необструктивной азооспермией при отсутствии у пациента зрелых сперматозоидов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведены поиск и анализ релевантных публикаций в информационных системах PubMed, e-Library.ru с использованием ключевых слов «мужское бесплодие» («male infertility»), «лечение» («treatment»), «новые технологии» («up-to-date technologies»). В результате отобрано 27 публикаций, которые включены в настоящий нарративный обзор.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Использование незрелых клеток для интрацитоплазматической инъекции

Какие варианты лечения есть у пациентов с необструктивной азооспермией, у которых не было обнаружено сперматозоидов при проведении тестикулярной экстракции, но которые хотят иметь своих, в генетическом отношении, детей?

Дело в том, что не только сперматозоиды можно использовать для проведения экстракорпорального оплодотворения, для этого также можно использовать незрелые клетки.

Самой незрелой клеткой сперматогенного эпителия является сперматогония — эти клетки имеют хромосомный набор 46 XY, такой, как у соматической клетки. Часть сперматогоний активно делится для поддержания их числа, обеспечивая новый пул клеток, а другие идут по пути дифференцировки и вступают в процесс мейоза, в результате которого происходит редукция генетического материала до 23 хромосом для того, чтобы будущий сперматозоид мог оплодотворить яйцеклетку, у которой также имеется 23 хромосомы.

Клетки, которые вступили в процесс мейоза, носят название сперматоциты 1-го и 2-го порядка. Мейоз состоит из двух последовательных делений, в результате которого образуется клетка с 23 хромосомами, носящая название «круглая сперматид». В дальнейшем она созревает, и из нее образуются продолговатая сперматид, а затем — и сперматозоид (рис. 1).

Клетки, начиная со сперматоцита 2-го порядка, могут быть использованы для интрацитоплазматической инъекции. В литературе описаны случаи успешного интрацитоплазматического введения вторичных сперматоцитов, однако эффективность этой процедуры оценивается как низкая [5]. Применение более зрелых половых клеток — круглых сперматид дает более высокую вероятность успеха [6]. Использование круглых сперматид в процедуре ИКСИ имеет свою аббревиатуру — ROSI (Round Spermatid Injection)

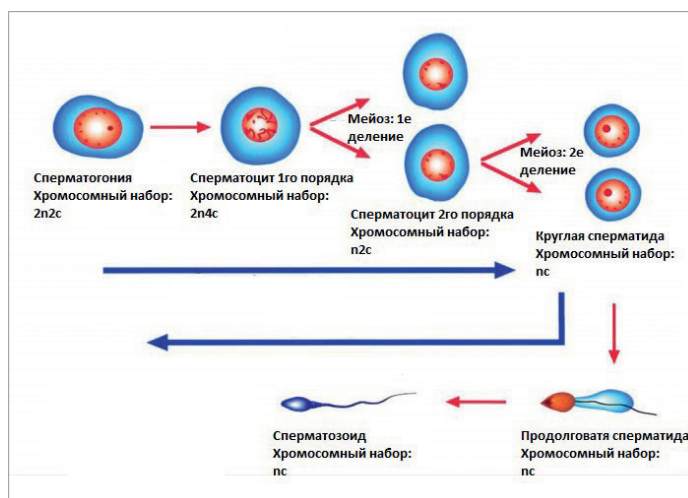


Рис. 1. Сперматогенез (объяснение в тексте) [6]

Однако, безусловно, так как эти клетки незрелые, они имеют незрелый генетический материал, а также ограниченную способность к оплодотворению, что несет весьма значительные сложности и определенные риски. Использование незрелых клеток в настоящее время не рекомендуется в рутинной практике.

На сегодняшний день с 1993 года с помощью методики ROSI было рождено около 100 детей, но в период с начала нулевых и вплоть до 2015 года сообщений об успешных попытках ROSI не было [7], интерес к этой методике пропал где-то на полтора десятилетия, в первую очередь из-за низкой вероятности успеха этой процедуры. Но благодаря усилиям одного человека такой интерес снова начал набирать обороты.



Рис. 2. Доктор Ацуси Танака с матерью и ребенком, рожденным с помощью методики ROSI.

Этого человека зовут Ацуси Танака (рис. 2), японский доктор, член Японской ассоциации акушеров и гинекологов, член Американской ассоциации репродуктивной медицины (ASRM), часто выступающий с докладами на конгрессах по всему миру. Он — всемирно признанный эксперт в области лечения бесплодия с помощью BPT, ведущий специалист в области работы с незрелыми клетками и использования их в процедуре экстракорпорального оплодотворения.

Из 100 детей, рожденных на сегодняшний день, начиная с 2015 г., в результате процедуры ROSI 90 рождено у него в клинике, и все 90 детей абсолютно здоровы и ничем не отличаются от своих сверстников [8].

Необходимо отметить, что по вышеуказанным причинам, а именно — по причине незрелости клеток и их генетического материала, даже при проведении процедуры в наиболее эффективной клинике репродукции в мире, вероятность успеха с первой попытки составляет около 10% [6]. Развитие технологии активации яйцеклетки, а также внедрение технологии коррекции генетических аномалий может способствовать повышению эффективности этой методики в будущем.

Сперматогенез *in vitro*

Но если у пациента нет даже незрелых клеток, пригодных для проведения экстракорпорального оплодотворения? Есть ли надежда в такой ситуации?

Пациентов, у которых отсутствуют гаплоидные половые клетки в яичках, можно разделить на тех, у кого имеет место полное отсутствие половых клеток, и на тех, у кого имеется остановка сперматогенеза на стадии мейоза или премейотической стадии [9].

Для того, чтобы помочь таким пациентам, необходимо культивировать половые клетки в лабораторных условиях, либо с этапа остановки их развития, либо же и вовсе получать половую клетку путем индукции развития соматической клетки в плюрипотентную стволовую, и далее в условиях *in vitro* запускать развитие по сперматогенной линии в случае полного отсутствия половых клеток у пациента.

Сперматогенез — это процесс деления и созревания половых клеток, для которого необходимо взаимодействие между различными типами клеток, поддержание определенного уровня гормонов и факторов роста. В лабораторных условиях этот процесс воссоздать достаточно сложно.

В настоящее время существует три основных пути для воссоздания сперматогенеза в лабораторных условиях: это создание органотипических культур, 2-Д системы и 3-Д системы культивации сперматозоидов.

Органотипические культуры

Органотипическая культура, по сути, представляет фрагмент тестикулярной ткани, помещенный в среду, обеспечивающую ее жизнеспособность.

Первая попытка создания такой системы с использованием биопсий яичка человека была выполнена в 1967 году, в результате чего после трех недель культивирования наблюдалась дифференцировка первичных сперматоцитов от прелептотеновой до пахитеновой стадии [10]. Позже, в 1971 году ткани яичка, полученные при орхидэктомии, выполненной по поводу рака простаты, были культивированы, и круглые сперматоциты были наиболее продвинутыми половыми клетками, наблюдаемыми в супернатанте среды, используемой для культивирования образцов ткани на 27 день культивирования [11].

Основным препятствием для создания системы сперматогенез *in vitro* на основе фрагментов ткани яичка является поддержание жизнеспособности ткани на необходимое время для культивации сперматозоидов.

Чтобы повысить эффективность и продолжительность жизни органотипических систем сперматогенеза *in vitro*, в настоящее время используется микрофлюидная технология. Основная идея использования микрофлюидной системы заключается в том, чтобы способствовать обмену питательных веществ и продуктов жизнедеятельности путем облегчения диффузии и создания условий, более близких к *in vivo*.

В 2011 году было опубликовано первое исследование, в котором группа японских исследователей сообщает об успешном культивировании сперматид из фрагмента ткани тестикулы неонатальной мыши, помещенной в условия *in vitro*. Полученные половые клетки были в дальнейшем использованы для ROSI, в результате чего были получены здоровые мыши, способные к репродукции [12].

В 2020 году подобное исследование проведено уже с фрагментом человеческой тестикулы, где также были получены круглые сперматиды, которые в дальнейшем были использованы в методике ROSI для оплодотворения яйцеклетки. Эмбрион был культивирован до стадии бластоцисты, по понятным этическим причинам перенос эмбриона уже не производился, в отличие от эксперимента на мышах [13].

Таким образом, учитывая последние данные, модификации органотипических систем на основе новых технологий показали значительный потенциал к совершенствованию и дальнейшему развитию этого направления, что в ближайшем будущем может привести к появлению полностью функциональных органотипических систем культивации сперматозоидов для клинического применения у человека.

2D-системы

В свое время ограниченный успех органотипических систем культивирования с использованием ткани яичка человека в достижении полноценного сперматогенеза *in vitro* перенаправил некоторую часть исследовательского фокуса на использование суспензий клеток яичка для *in vitro* дифференцировки половых клеток. Культивирование сперматоцитов, выделенных из биопсий яичка пациентов с обструктивной азооспермией, в культуральной среде, содержащей ФСГ, продемонстрировало возможность процесса созревания в виде морфологических изменений в ядрах сперматоцитов и роста жгутиков всего через 48 часов [14].

N. Cremades и соавт. в 1999 году культивировали сперматоциты, выделенные у пациентов с необструктивной азооспермией, на клетках *Vero* в течение 5 дней, при этом круглые сперматоциты дифференцировались в удлинённые сперматоциты, и также наблюдался один зрелый сперматозоид [15]. Раствор клеток *Vero*, дополненный гормонами, также поддерживал *in vitro* мейоз и сперматогенез совместно культивируемыми соматическими и половыми клетками, которые были выделены из биопсий яичка пациентов с необструктивной азооспермией [16].

По сравнению с органотипическими культурами тканей яичек 2D-системы культивирования суспензий клеток тестикул имеют свои преимущества и недостатки. Для них не требуется использование фрагментов тестикулярной ткани, а для культивации могут быть использованы плюрипотентные стволовые клетки, которые устроены относительно просто. Однако по сравнению с органотипическими системами культуры тканей яичка 2D-культура клеток имеет значительные недостатки — 2D-системы не повторяют уникальную 3D-архитектуру и клеточные взаимодействия семенных канальцев, что имеет важное значение для нормального развития половых клеток.

Первое сообщение об успешном применении 2D-системы на животных моделях появилось в 2003 году [17]. Зародышевые клетки, выделенные от мышей в возрасте 13–18 дней, культивировали с клетками Сертоли в бессывороточной среде с добавлением гормонов/факторов роста, что через 7–10 дней приводило к появлению способных к оплодотворению круглых сперматид.

В этом же году группе исследователей под руководством доктора Танаки удалось получить 4 человеческие сперматиды, культивируя сперматоцит первого порядка на культуре клеток *Vero* [18].

2D-системы при оптимальных условиях культивирования могут индуцировать сперматогенную дифференцировку, однако для полноценного развития важны клеточные контакты между половыми и неполовыми клетками, выполняющими трофическую и сигнальную функции.

Хотя интенсивные исследования на протяжении многих лет в итоге привели к появлению функциональных 2D-систем культивирования, подходящих для развития клеток у грызунов, и даже экспериментальных 2D-систем неполного цикла культивации сперматозоидов у человека, это направление из-за вышеуказанных проблем считается наименее перспективным.

3D-системы

Знания, полученные в результате интенсивных исследований органотипических и 2D-систем культивирования, стали необходимой ступенью для разработки искусственно созданных трехмерных (3D) систем культивации. J.H. Lee и соавт. в 2006 году использовали клетки яичка, выделенные из 18-дневных крыс, которые были культивированы на коллагеновом геле, чтобы имитировать состав базальной мембраны семенных канальцев. Эта 3D-система культивирования не только увеличивала жизнеспособность клеток яичка, но и направляла дифференцировку половых клеток, что, вероятно, являлось следствием клеточных взаимодействий, имеющих в 3D-системе культивирования [19]. В 2012 году было сообщено о получении гаплоидных половых клеток из недифференцированных половых клеток, выделенных из 7-дневных мышей с использованием 3D-системы, однако способность к оплодотворению этих клеток не была определена [20]. В другом исследовании такая же 3D-система направляла дифференцировку недифференцированных половых клеток, выделенных из 13–33-месячных макаков-резусов [21]. Система, культивирования на основе метилцеллюлозы, также была предложена как еще одна 3D-система культивирования, которая, по-видимому, поддерживает дифференцировку незрелых половых клеток в гаплоидные мужские половые клетки [22].

Чтобы искусственно воспроизвести *in vitro* форму и функцию сперматогенного эпителия, в 2010 г. была представлена 3D-система, направленная на создание условий, которые могут поддерживать взаимодействия между соматическими и половыми клетками, что, предполагается, имеет ключевое значение для успешной дифференцировки. Перитубулярные миоидные клетки яичка сначала культивировались на нижней стороне вставок для культивирования в течение 3 дней, прежде чем добавлялась смесь клеток Сертоли и половых клеток сверху вставок, которые после дополнительных 22 дней культивирования привели к образованию гаплоидных мужских половых клеток [23]. T. Yokonishi и соавт. сообщили, что при этих новых 3D условиях культивирования диссоциированные незрелые клетки яичка реконструировались

в структуры, напоминающие их исходную тканевую архитектуру. Их новая система включала использование клеток яичка, выделенных из новорожденных мышей, для культивирования в лунках V-образной формы в течение 2 дней для образования агрегатов, за которым следовало размещение агрегатов на блоках агарозного геля. Интересно, что агрегированные клетки формировали канальцеподобные структуры, и гаплоидные половые клетки наблюдались через 30–51 дней инкубации [24]. Недавно был также предложен модифицированный 3D метод культивирования, трехслойная градиентная система (3-LGS) для *in vitro* генерации органоидов яичка с использованием суспензий клеток яичка крыс. В этом подходе клетки яичка крыс были помещены между двумя слоями матрицы базальной мембраны *Matrigel* без клеток, которые через 7 дней привели к образованию органоидов яичка. Кроме того, самоорганизация клеток яичка также привела к образованию и эпителизации клеток Сертоли; однако полная дифференцировка половых клеток не наблюдалась [25].

Пожалуй, наиболее прогрессивное и значимое исследование для пациентов, у которых имеет место полное отсутствие половых клеток, было проведено в 2021 году. S. Khamrang и соавт. впервые удалось культивировать круглые сперматиды из плюрипотентных стволовых клеток у нечеловекообразных обезьян. С помощью методики ROSI были получены эмбрионы, которые развивались до стадии бластоцисты. Это очень важная работа и важный шаг на пути создания полноценных систем культивации сперматозоидов *in vitro* [26].

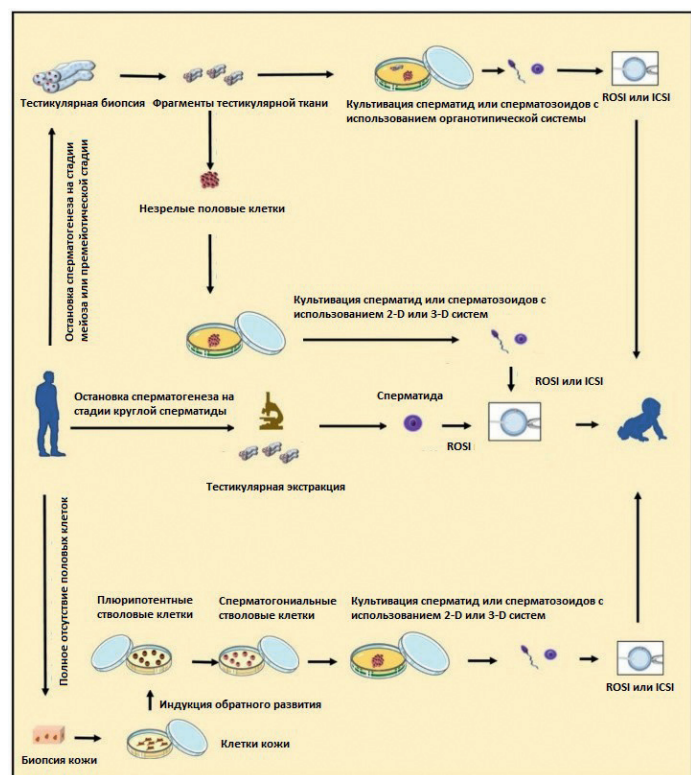


Рис. 3. Схема применения новых технологий в преодолении мужского бесплодия

Потенциальное применение разрабатываемых методов лечения бесплодия

В зависимости от того, имеет ли пациент половые клетки, или же на каком этапе имеется остановка сперматогенеза, пациенту могут быть предложены разные варианты лечения. В случае обнаружения сперматид при тестикулярной экстракции пациенту может быть предложена методика ROSI. В случае, если у пациента имеется остановка развития на стадии мейоза или премейотической стадии, после выполнения тестикулярной биопсии фрагменты ткани могут быть использованы для создания органотипической системы, или же выделенные незрелые половые клетки могут быть культивированы с использованием 2D- или 3D-систем. Пациентам с отсутствием тестикулярной ткани может быть предложена методика выделения клеток кожи с индукцией обратного развития до плюрипотентных стволовых клеток с дальнейшим запуском развития в половые клетки и культивации в сперматозоиды или сперматиды в 2D- или 3D-системах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отсутствие выявления сперматозоидов при тестикулярной экстракции у пациентов с необструктивной азооспермией на сегодняшний день оставляет пациента перед нелегким выбором — использовать донорский материал, или же ждать появления новых высокотехнологичных методов лечения мужского бесплодия. Обнаружение незрелых клеток, в первую очередь круглых сперматид, в ряде случаев дает шанс пациентам с необструктивной азооспермией и не имеющим зрелых сперматозоидов, однако немногие клиники на сегодняшний день работают с незрелыми клетками. Даже самая высокотехнологичная клиника, предлагающая услуги по выполнению методики ROSI, дает вероятность успеха процедуры с первой попытки лишь 10%.

Хотя круглые сперматиды, удлинённые сперматиды или даже сперматозоиды теоретически могут быть получены *in vitro* и использованы для оплодотворения ооцитов с помощью внутрицитоплазматической инъекции, эти клетки не всегда подходят для образования зиготы. Таким образом, даже после успешной разработки эффективной системы культивации сперматозоидов для приматов, подтверждение нормальности и способности к оплодотворению полученных *in vitro* гаплоидных клеток является необходимым важным шагом, прежде чем можно будет рекомендовать экспериментальное применение или потенциальные клинические испытания.

Основная опасность использования незрелых половых клеток заключается в риске, связанном с анеупloidией и эпигенетическими аномалиями, вызванными несовершенством системы культивации. Даже у здоровых фертильных мужчин 3–5% сперматозоидов имеют аномальный хромосомный состав, у пациентов с бесплодием и невынашиванием этот процент значительно выше, не говоря уже о половых клетках, полученных искусственным способом.

В ситуациях, когда яички пациента не поддерживают дифференцировку половых клеток или не имеют какого-либо типа половых клеток из-за генетических

или хромосомных мутаций, они все еще могут быть кандидатами для будущих потенциальных вмешательств, по крайней мере теоретически. Это включает *in vitro* использование генной терапии или методов генетической коррекции для преодоления остановки сперматогенеза, если в будущем станут доступны безопасные инструменты редактирования генома. Исследования бесплодия с использованием животных моделей показали осуществимость таких подходов [27]. Технология получения индуцированных

плюрипотентных стволовых клеток из соматических клеток, которые также могут быть использованы для получения половых клеток, открыло новые возможности. И, хотя эта технология в ее сегодняшнем виде не может быть использована у человека, если в будущем станут доступны аналогичные, но безопасные альтернативные технологии, теоретически они могут предоставить еще одну уникальную возможность для обеспечения отцовства лицам, у которых нет других вариантов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пальцев М. А., Вольская Е. А. Накануне биотехнологической революции в фармации //Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. — 2008. — № 6. — С. 6-8.
2. Михель Д. В., Резник О. Н. Биотехнологическая революция в медицине как новый вызов для общества: опыт ее восприятия в США и России //Россия и современный мир. — 2022. — № 1 (114). — С. 22-44. <https://doi.org/10.31249/rsm/2022.01.02>.
3. Широкова И. Биотехнологии на фармрынке //Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. — 2012. — № 9. — С. 18-25.
4. Tsujimura A. et al. Conventional multiple or microdissection testicular sperm extraction: a comparative study //Human Reproduction. — 2002. — Т. 17. — № 11. — С. 2924-2929. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.11.2924>.
5. Sofikitis N., Mantzavinos T. Ooplasmic injections of secondary spermatocytes for non-obstructive azoospermia //The Lancet. — 1998. — Т. 351. — № 9110. — С. 1177-1178. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)79121-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)79121-2).
6. Tanaka A., Watanabe S. How to improve the clinical outcome of round spermatid injection (ROSI) into the oocyte: Correction of epigenetic abnormalities //Reproductive Medicine and Biology. — 2023. — Т. 22. — № 1. — С. e12503. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12503>.
7. Hanson B. M. et al. Round spermatid injection into human oocytes: a systematic review and meta-analysis //Asian Journal of Andrology. — 2021. — Т. 23. — № 4. — С. 363-369. https://doi.org/10.4103/aja.aja_85_20.
8. Tanaka A. et al. Ninety babies born after round spermatid injection into oocytes: survey of their development from fertilization to 2 years of age //Fertility and Sterility. — 2018. — Т. 110. — № 3. — С. 443-451. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.04.033>.
9. Hamada A. et al. Unexplained male infertility: diagnosis and management //International braz j urol. — 2012. — Т. 38. — С. 576-594. <https://doi.org/10.1590/s1677-55382012000500002>.
10. Steinberger A. Factors affecting spermatogenesis in organ cultures of mammalian testes //J Reprod Fertil Supplement. — 1967. — Т. 2. — С. 117-124.
11. Matte R., Sasaki M. Autoradiographic evidence of human male germ-cell differentiation in vitro //Cytologia. — 1971. — Т. 36. — № 2. — С. 298-303. <https://doi.org/10.1508/cytologia.36.298>.
12. Sato T. et al. In vitro production of functional sperm in cultured neonatal mouse testes //Nature. — 2011. — Т. 471. — № 7339. — С. 504-507. <https://doi.org/10.1038/nature09850>.
13. Yuan Y. et al. In vitro testicular organogenesis from human fetal gonads produces fertilization-competent spermatids //Cell Research. — 2020. — Т. 30. — № 3. — С. 244-255. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0283-z>.
14. Tesarik J. et al. Differentiation of spermatogenic cells during in-vitro culture of testicular biopsy samples from patients with obstructive azoospermia: effect of recombinant follicle stimulating hormone //Human reproduction (Oxford, England). — 1998. — Т. 13. — № 10. — С. 2772-2781. <https://doi.org/10.1093/humrep/13.10.2772>.
15. Cremades N. et al. In-vitro maturation of round spermatids using co-culture on Vero cells //Human reproduction. — 1999. — Т. 14. — № 5. — С. 1287-1293. <https://doi.org/10.1093/humrep/14.5.1287>.
16. Sousa M. et al. Developmental potential of human spermatogenic cells co-cultured with Sertoli cells //Human Reproduction. — 2002. — Т. 17. — № 1. — С. 161-172. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.1.161>.
17. Marh J. et al. Mouse round spermatids developed in vitro from preexisting spermatocytes can produce normal offspring by nuclear injection into in vivo-developed mature oocytes //Biology of reproduction. — 2003. — Т. 69. — № 1. — С. 169-176. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.102.015099>.
18. Tanaka A. et al. Completion of meiosis in human primary spermatocytes through in vitro coculture with Vero cells //Fertility and sterility. — 2003. — Т. 79. — С. 795-801. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)04833-1](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)04833-1).
19. Lee J. H. et al. In vitro spermatogenesis by three-dimensional culture of rat testicular cells in collagen gel matrix //Biomaterials. — 2006. — Т. 27. — № 14. — С. 2845-2853. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.12.028>.
20. Elhija M. A. et al. Differentiation of murine male germ cells to spermatozoa in a soft agar culture system //Asian journal of andrology. — 2011. — Т. 14. — № 2. — С. 285-293. <https://doi.org/10.1038/aja.2011.112>.
21. Huleihel M., Nourashrafeddin S., Plant T. M. Application of three-dimensional culture systems to study mammalian spermatogenesis, with an emphasis on the rhesus monkey (Macaca mulatta) //Asian journal of andrology. — 2015. — Т. 17. — № 6. — С. 972-980. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.154994>.
22. Stukenborg J. B. et al. New horizons for in vitro spermatogenesis? An update on novel three-dimensional culture systems as tools for meiotic and post-meiotic differentiation of testicular germ cells //Molecular human reproduction. — 2009. — Т. 15. — № 9. — С. 521-529. <https://doi.org/10.1093/molehr/gap052>.
23. Legendre A. et al. An engineered 3D blood-testis barrier model for the assessment of reproductive toxicity potential //Biomaterials. — 2010. — Т. 31. — № 16. — С. 4492-4505. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.02.029>.
24. Yokonishi T. et al. In vitro reconstruction of mouse seminiferous tubules supporting germ cell differentiation //Biology of reproduction. — 2013. — Т. 89. — № 1. — С. 1-6. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.113.108613>.

25. Alves-Lopes J. P., Söder O., Stukenborg J. B. Testicular organoid generation by a novel in vitro three-layer gradient system //Biomaterials. — 2017. — Т. 130. — С. 76-89. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.03.025>.
26. Khampang S. et al. Blastocyst development after fertilization with in vitro spermatids derived from nonhuman primate embryonic stem cells //F&S Science. — 2021. — Т. 2. — № 4. — С. 365-375. <https://doi.org/10.1016/j.xfss.2021.09.001>.
27. Sato T. et al. Testis tissue explantation cures spermatogenic failure in c-Kit ligand mutant mice //Proceedings of the National Academy of Sciences. — 2012. — Т. 109. — № 42. — С. 16934-16938. <https://doi.org/10.1073/pnas.1211845109>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Олефир Юрий Витальевич — д.м.н., профессор ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова». eLIBRARY Author ID 816947; <https://orcid.org/0000-0001-7652-4642>; Scopus ID 57060446400

Живулько Андрей Романович — к.м.н., врач-уролог ООО «Центр иммунологии и репродукции»; eLIBRARY Author ID 1252314; <https://orcid.org/0000-0002-1651-4343>

Монаков Дмитрий Михайлович — к.м.н., старший научный сотрудник отдела онкоурологии «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского», доцент кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». eLIBRARY Author ID 995385; <https://orcid.org/0000-0002-9676-1802>

Грицкевич Александр Анатольевич — д.м.н., заведующий урологическим отделением «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского»; профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». eLIBRARY AuthorID:816947; <https://orcid.org/0000-0002-5160-925x>

Кочетов Александр Геннадиевич — д. м. н., начальник урологического центра ФГБУ «НМИЦ ВМТ им. А. А. Вишневского»; заведующий кафедрой урологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Росбиотех». eLIBRARY AuthorID:354654; <https://orcid.org/0000-0003-3151-5181>

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

Олефир Ю.В., Грицкевич А.А., Кочетов А.Г. — разработка дизайна исследования, поиск и анализ публикаций по теме статьи
Живулько А.Р., Монаков Д.М. — поиск и анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи

ПОСТУПИЛА: 11.04.2025

ПРИНЯТА ПОСЛЕ РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ: 23.05.2025

ОПУБЛИКОВАНА: 23.06.2025