

Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения мужского бесплодия

С.И. Гамидов, Р.И. Овчинников, Д.В. Щербakov, Р.А. Тхагапsoева

ФГУ «Клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва
РГМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Резюме

Не менее чем в половине случаев бесплодие пары связано с нарушениями сперматогенеза. Наиболее частыми причинами развития мужского бесплодия являются варикоцеле, воспалительные заболевания мужской половой системы, гормональные нарушения и крипторхизм. В значительном числе случаев установить причину мужского бесплодия не удаётся. Лечение мужского бесплодия во многих случаях носит эмпирический характер. На сегодняшний день общепризнанных методов медикаментозного лечения идиопатической формы мужского бесплодия не существует. Применение вспомогательных репродуктивных технологий является высокоэффективным методом лечения бесплодия, характеризуясь при этом высокой стоимостью и инвазивностью.

Ключевые слова: патогенез, диагностика, лечение, мужское бесплодие.

Summary

Current aspects of pathogenesis, diagnostic and treatment of men's infertility

S.I. Gamidov, R.I. Ovchinnikov, D.V. Sherbakov, R.A. Thagapsoyeva

Pirogov's Russian State Medical University, Moscow
«Clinical hospital» of the Department of affairs management of President of Russian Federation, Moscow

Summary

Survey of scientific publications about the pathogenesis, diagnostic and treatment of men's infertility.

Key words: pathogenesis, diagnostics, treatment, men's infertility.

Координаты для связи с автором: 107143, г. Москва, ул. Лосиноостровская, 45

Бесплодие определяют, как неспособность пары зачать ребёнка после одного года регулярной (не менее 3 раз в месяц) половой жизни без предохранения. Частота встречаемости данного заболевания составляет около 15% [38].

Мы считаем необходимым сразу остановиться на некоторых особенностях данного заболевания, вытекающих из данного определения.

Во-первых, бесплодие это клинический диагноз. Он не может быть установлен на основании каких-либо лабораторных данных, которые могут лишь указывать на его возможную причину.

Во-вторых, данное заболевание касается пары, при этом один или даже оба партнёра могут быть в состоянии зачать ребёнка с другим человеком. Согласно существующим статистическим данным, примерно в 20% случаев бесплодие обусловлено только мужским фактором, в 50% - только женским и в оставшихся 30% случаев имеют ме-

сто сочетанные нарушения [38]. Таким образом, нарушения сперматогенеза играют роль не менее чем в половине случаев бесплодия.

В-третьих, сам по себе термин не вполне корректен, так как буквально обозначает полную неспособность к зачатию, в то время как в большинстве случаев речь идёт лишь о снижении вероятности последнего. В этой связи, для обозначения обсуждаемой проблемы предложены другие термины, такие как субфертильность и сниженная плодовитость, однако к настоящему времени они широкого распространения не имеют [38]. Вообще, следует помнить, что суждения о фертильности или способности к зачатию того или иного пациента носят скорее предположительный характер, что во многом определяет и подходы к ведению пациентов, о чём речь пойдёт ниже.

Представленные выше статистические данные позволяют представить масштаб проблемы мужского бесплодия. Это определяет актуальность данного вопроса не только для врачей урологов, но и для здравоохранения и общества в целом.

В отечественной литературе принято разделять все случаи мужского бесплодия на секреторные и экскреторные (обструктивные) [1]. На наш взгляд, выделение последней группы заболеваний является оправданным, однако термин «секреторное бесплодие» существенного практического значения не имеет в связи с большим количеством возможных причин подобного нарушения. Необходимо также отметить, что не менее чем в 25% случаев мужского бесплодия современные методы обследования не позволяют выявить причину нарушений [32]. Подобным пациентам устанавливают диагноз идиопатического бесплодия. Среди выявляемых причин мужского бесплодия наиболее частой является варикоцеле. Несмотря на то, что способность варикоцеле вызывать мужское бесплодие известна уже длительное время, в данном вопросе всё ещё остаётся много неясного. В частности, известно, что варикоцеле широко распространено и имеет место у значительной части (8–13%) мужчин без нарушений сперматогенеза [37], хотя у больных мужским бесплодием его частота существенно выше (25–40%) [39]. Не выяснены окончательно и механизмы, вызывающие нарушения фертильности у больных варикоцеле, при этом наибольшее значение в настоящее время уделяют изменениям температуры и гемодинамики в ткани яичек [8].

Роль инфекционных агентов в развитии мужского бесплодия продолжает оставаться спорной. В то время как то, что вирусный орхит и туберкулёзный эпидидимит могут приводить к бесплодию, не вызывает сомнений, значение других инфекций окончательно не установлено. В частности, несмотря на проведённые исследования, в настоящее время нельзя однозначно утверждать, что *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis* и другие возбудители инфекций мужской половой системы оказывают негативное влияние на фертильность. Существующие литературные

данные по этому вопросу весьма противоречивы [16,21,7].

Роль крипторхизма в развитии мужского бесплодия сомнений не вызывает. Частота наличия крипторхизма в анамнезе у мужчин, страдающих бесплодием, значительно превышает таковую в общей популяции (9.4% и 2.4%, соответственно) [20].

Доля генетических нарушений среди причин развития мужского бесплодия относительно невелика, однако среди мужчин с полным отсутствием сперматозоидов в эякуляте (азооспермией) они встречаются достаточно часто (до 20% случаев) [28]. Нередко азооспермию вызывает также обструкция половых путей (экскреторное бесплодие), а также тяжёлые гормональные нарушения.

Патогенез мужского бесплодия продолжает оставаться недостаточно хорошо изученным. На сегодняшний день принято считать, что различные, в том числе неизвестные (при идиопатической форме), этиологические факторы запускают в целом схожие патогенетические процессы, конечным итогом которых является снижение количества и/или качества сперматозоидов [4]. Исключениями являются отдельные формы бесплодия, характеризующиеся специфическим патогенезом, в частности нарушения экскреторного характера, при которых затруднен транспорт сперматозоидов по половым путям, а также тяжёлые гормональные сдвиги, характеризующиеся резким угнетением сперматогенеза.

Одним из наиболее важных патогенетических механизмов развития мужского бесплодия в настоящее время считают окислительный стресс. Причиной окислительного стресса является аномальное накопление молекул, содержащих кислород в невосстановленной форме, так называемых активных форм кислорода (АФК) (Reactive Oxygen Species). В норме появление АФК сбалансировано действием различных антиоксидантных систем, однако при заболеваниях в ткани яичек имеет место избыток АФК, которые поражают чувствительные к окислительному стрессу клетки сперматогенеза. Наиболее активно синтез АФК происходит в лейкоцитах и незрелых гаметях, что объясняет подтверждённое рядом исследований значение окислительного стресса в развитии бесплодия при воспалительных заболеваниях мужской половой системы [22], варикоцеле [2] и гормональных нарушениях [19].

Антиоксидантная система семенных канальцев включает в себя ферменты (супероксид дисмутаза, каталаза, глутатион пероксидаза), мелкие молекулы (токоферолы, каротины, аскорбиновую кислоту) и белки-хелаторы (трансферрин, лактоферрин, церулоплазмин) [30]. При

развитии дисбаланса и усилении окислительного стресса АФК, выйдя из-под контроля антиоксидантной системы, повреждают различные структуры клеток сперматогенеза, включая дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), мембраны и различные внутриклеточные белки [4]. Результатом этого процесса в яичках является повреждение сперматозоидов, приводящее к их гибели, нарушениям структуры и/или функциональных качеств (подвижности и способности к оплодотворению).

Другим важным патогенетическим механизмом развития мужского бесплодия является усиление процесса апоптоза, запрограммированной клеточной гибели. В норме про- и антиапоптотические факторы находятся в равновесии, которое нарушается под действием обсуждавшихся выше этиологических факторов. Усиление апоптоза в ткани яичек выявлено при различных формах мужского бесплодия, включая варикоцеле, воспалительные процессы и гормональные нарушения [33, 29, 31].

В течение уже достаточно длительного времени активно изучается ещё один механизм развития бесплодия – формирование антиспермальных антител (АСА). АСА могут появляться в результате вазектомии, обструкции половых путей, травмы, перекрута или опухоли яичка, а также инфекционного поражения [6]. При этом необходимо отметить, что роль антиспермальных антител в развитии бесплодия продолжает оставаться не вполне ясной. К примеру, они имеют место у 26–55% больных и 19% здоровых мужчин [3]. Кроме того, попытки лечения мужчин, страдающих бесплодием и имеющих АСА, с применением иммуносупрессивных препаратов не увенчались успехом [3]. Возможным объяснением этих противоречий является гетерогенность АСА. Можно предполагать, что отдельные формы АСА, действительно, могут являться причиной мужского бесплодия [13], однако в настоящее время этот вопрос продолжает оставаться недостаточно изученным.

Основные компоненты обследования пациентов с мужским бесплодием представлены в таблице 1. При сборе жалоб и анамнеза необходимо уделять особое внимание наличию у пациента заболеваний и факторов риска, способных являться причиной нарушений сперматогенеза. Также важно выяснить уровень знаний больного о физиологических аспектах оплодотворения.

Важнейшим этапом обследования мужчины, страдающего бесплодием, является выполнение спермограммы. Для оценки результатов данного исследования наиболее широко в настоящее время применяются критерии Всемирной Организации Здравоохранения. Согласно этим критери-

Таблица 1

Обследование больных мужским бесплодием

Анамнез	Длительность бесплодия Зачатия в прошлом Частота и особенности половой жизни Общее состояние здоровья Наличие заболеваний, способных вызывать бесплодие Употребление алкоголя, курение
Общий осмотр	Размер яичек Наличие придатков яичек и семявыносящих протоков Наличие варикоцеле
Инструментальные и лабораторные методы обследования	Спермограмма Исследование гормонального статуса Ультразвуковое исследование органов мошонки Другие методы обследования, нацеленные на выявление специфических нарушений

ям, нормой считают концентрацию сперматозоидов более 20×10^6 /мл, количество прогрессивно подвижных сперматозоидов 50% и более, а морфологически нормальных – 30% и более [39]. При этом снижение концентрации сперматозоидов ниже нормальных значений называют олигозооспермией, количества прогрессивно подвижных сперматозоидов – астенозооспермией, числа морфологически нормальных сперматозоидов – тератозооспермией. При полном отсутствии сперматозоидов в эякуляте устанавливается диагноз азооспермии, а при отсутствии эякулята – аспермии.

Пороговые значения не достаточно хорошо обоснованы с позиций доказательной медицины. Так, в исследовании Ombelet и соавт. [24] было проведено сравнение показателей спермограммы в группах здоровых мужчин, партнёры которых находились на 18–20 неделях беременности, и пациентов, страдающих бесплодием. Проведённый авторами статистический анализ показал, что оптимальной для разграничения этих двух групп мужчин оказалась концентрация сперматозоидов 34×10^6 /мл (чувствительность 62.5%, специфичность 73.6%). В то же время Purvis и соавт. показали, что при длительном наблюдении 52% мужчин с концентрацией сперматозоидов менее 20×10^6 /мл и 40% с концентрацией менее 10×10^6 /мл оказались способными достичь зачатия [26].

Содержание лейкоцитов по данным спермограммы не должно превышать 1×10^6 /мл, превышение этого показателя (пиоспермия) указывает на наличие воспалительного процесса.

Учитывая высокую вариабельность показателей спермограммы, для получения объективной картины у каждого пациента в настоящее время рекомендуют выполнять не менее двух последовательных исследований.

Kruger и соавт. предложили свои критерии для оценки результатов спермограммы. Эти критерии позволяют прогнозировать успех применения вспомогательных репродуктивных технологий, которые получают всё более широкое применение. В частности, по данным исследователей оптимальное содержание нормальных сперматозоидов должно превышать 14% [14].

При наличии соответствующих показаний возможно выполнение и других методов обследования, включая исследование уровней гормонов (фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), тестостерона, эстрогена, прогестерона, пролактина), ультразвуковое исследование органов мошонки, генетические исследования и другие. Следует также отметить, что такие широко применявшиеся ранее методы обследования, как посткоитальный тест и выявление антиспермальных антител в настоящее время не рекомендуются к рутинному применению [4]. Это вызвано тем, что их влияние на тактику последующего лечения минимально.

В лечении мужского бесплодия выделяют два основных подхода. Первым является этиотропный подход, то есть лечение, нацеленное на устранение причины заболевания.

Очевидно, что подобный подход возможен далеко не во всех случаях. При пиоспермии большинство авторов считают оправданным проведение антибактериальной терапии, хотя эффективность подобного лечения продолжает оставаться спорной. Гормональные нарушения подлежат соответствующей терапии, направленной на их коррекцию [4].

Отдельного внимания заслуживает вопрос о влиянии хирургической коррекции варикоцеле на вызванные им изменения спермогенеза. Традиционно принято рассматривать отклонения в спермограмме как показание к оперативному лечению при варикоцеле, и, в действитель-

ности, это наиболее частое показание к данной форме лечения. В то же время, в ряде исследований улучшения спермогенеза после операции у больных с варикоцеле отмечено не было. Метаанализ подобных работ, проведённый Cochrane, позволил его автору заключить, что при сочетании варикоцеле с нарушениями спермогенеза оперативное лечение не показано [8]. В дальнейшем этот вывод подвергся масштабной критике, в частности в работе Figaaga и соавт. [10] было показано, что в указанный метаанализ был включён ряд работ, имевших серьёзные методологические недостатки, причём именно эти статьи указывали на недостаточную эффективность оперативного лечения варикоцеле. Таким образом, несмотря на сохранение некоторых противоречий, в настоящее время хирургические вмешательства и, прежде всего, венозная микрохирургия считаются стандартным методом лечения нарушений спермогенеза у больных варикоцеле.

В значительной части случаев причину мужского бесплодия установить не удаётся. Кроме того, ряду больных не помогает этиотропное лечение (прежде всего это касается больных варикоцеле). В этих случаях лечение носит эмпирический характер и нацелено на коррекцию патогенетических механизмов нарушения спермогенеза, которые, как говорилось выше, являются общими для большинства форм бесплодия.

Прежде чем перейти к описанию различных методов эмпирической или патогенетической терапии, необходимо остановиться на методологических особенностях исследования эффективности этих методов в лечении мужского бесплодия.

Во-первых, при отсутствии лечения частота зачатий в парах, страдающих бесплодием, вызванным нарушением спермогенеза, составляет около 1% в месяц, а при наблюдении в течение 3 лет достигает 26% [15]. Таким образом, во многих случаях сложно судить о том, связано ли зачатие с проводимым лечением.

Во-вторых, учитывая данные о недостаточной взаимосвязи между показателями спермограммы и вероятностью зачатия, результаты многих исследований, в которых эффективность препаратов оценивали по динамике изменения спермограммы, в настоящее время считают некорректными.

Среди различных методов эмпирического лечения мужского бесплодия существенное место занимают гормональные препараты.

Роль тестостерона в спермогенезе является сложной, и при введении в больших дозах он подавляет синтез сперматозоидов в результате угнетения выделения ЛГ и ФСГ по механизму отрицательной обратной связи. В прошлом предпринимались попытки использовать тестостерон в лечении мужского бесплодия, при этом авторы рассчитывали на усиление спермогенеза в качестве «эффекта отдачи», то есть на фоне относительной недостаточности мужских половых гормонов, однако в плацебо-контролируемых исследованиях было показано, что подобное лечение не только не повышает вероятности зачатия, но нередко ухудшает показатели спермогенеза [36].

Наиболее оправданным с патогенетической точки зрения является применение при мужском бесплодии гонадотропных препаратов, то есть веществ, обладающих качествами ФСГ и/или ЛГ. Несмотря на то, что в ряде проведённых ранее исследований было показано улучшение показателей спермограммы и даже повышение частоты зачатий на фоне введения гонадотропных препаратов, подобные эффекты не были подтверждены в плацебо-

контролируемых работах [15, 5]. Ни один из препаратов, включая хориональный гонадотропин, менопаузальный гонадотропин и рекомбинантные ЛГ и ФСГ не продемонстрировали статистически достоверного увеличения вероятности зачатия. Напомним, что в данном случае речь идёт о применении подобных препаратов у мужчин без явных гормональных нарушений, при наличии которых они, естественно, высокоэффективны.

В целом схожая ситуация имеет место и в случае с другими широко применяемыми в клинической практике препаратами для лечения мужского бесплодия, антиэстрогенами кломифеном и тамоксифеном. Несмотря на то, что в ряде неконтролируемых исследований было показано положительное влияние лечения с применением этих препаратов как на показатели спермограммы, так и на частоту развития беременностей, эти факты не нашли подтверждения в плацебо-контролируемых работах [15, 36]. Проведённый Cochrane метаанализ показал, что применение антиэстрогенных препаратов не сопровождается увеличением вероятности зачатия.

Представленные выше сведения о важности окислительного стресса в патогенезе мужского бесплодия стали предпосылкой для изучения эффективности различных антиоксидантов в лечении данного заболевания.

В нескольких работах была изучена эффективность глутатиона и лейкопена, веществ с выраженной антиоксидантной активностью. К сожалению, эти исследования имели ряд методологических недостатков, затрудняющих оценку их результатов. Тем не менее, применение этих препаратов приводило к улучшению показателей спермограммы [15, 23, 18].

Ещё одной группой широко применяемых антиоксидантных препаратов являются витамины. Наиболее широкое применение в лечении мужского бесплодия в клинической практике имеет витамин Е. Действительно, по данным ряда работ приём данного витамина позволял улучшить многие показатели спермограммы, прежде всего подвижность сперматозоидов [12]. К сожалению, подобные эффекты не были подтверждены в плацебо-контролируемых исследованиях. Rolf и соавт. провели дважды слепое исследование, в котором изучали эффективность перорального приёма витамина Е у больных с астенозооспермией [27]. Пациенты получали препарат в течение 56 дней, после чего авторы не обнаружили статистически значимых изменений параметров спермограммы или фактов зачатия, что возможно связано с непродолжительным периодом наблюдения.

Значительный интерес в последние годы прикован к применению в лечении мужского бесплодия и других микроэлементов с антиоксидантными свойствами, включая витамины и металлы, однако, по нашему мнению, данная тема заслуживает рассмотрения в рамках отдельной статьи.

Предпринимались также попытки лечения мужского бесплодия с применением веществ, имеющих большое значение для биохимических процессов, связанных с обеспечением клеток энергией. В частности, в нескольких исследованиях изучено действие на сперматогенез и вероятность зачатия коэнзима Q₁₀ и карнитина [15]. Интересно, что последний препарат в двух плацебо-контролируемых исследованиях продемонстрировал эффективность в отношении подвижности сперматозоидов, однако частота развития беременностей при этом не изменялась [18]. Тем не менее, карнитин в настоящее время считается одним из наиболее перспективных препаратов для лечения мужского бесплодия.

В нескольких работах изучено также влияние препара-

тов из группы альфа-адреноблокаторов на сперматогенез. Несмотря на то, что применение этих препаратов привело к увеличению концентрации сперматозоидов, другие показатели спермограммы, а также количество беременностей среди получавших препарат не превосходили таковые в контрольной группе [11].

Применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), основные формы которых представлены в таблице 2, является в настоящее время наиболее эффективным методом лечения мужского бесплодия. Впрочем, их применение ограничивают высокая стоимость и инвазивность. Кроме того, на сегодняшний день показания к применению ВРТ не определены, на практике в каждом случае решение принимается индивидуально.

Таблица 2

Различные формы вспомогательных репродуктивных технологий

Внутрицитоплазматическое введение сперматозоидов (ICSI) – отдельный сперматозоид помещают в цитоплазму зрелой яйцеклетки

Частичное разделение зоны (PZD) – в двух местах нарушают целостность блестящей оболочки (zona pellucida), используя заострённую стеклянную пипетку. Через эти разрывы сперматозоиды проникают в яйцеклетку.

Подзональное введение спермы (SUZI) – отобранные сперматозоиды вводят с применением стеклянной пипетки в перивителлиновое пространство (perivitelline space).

Существуют ситуации, в которых целесообразность ВРТ не вызывает сомнений, к примеру при экскреторном бесплодии, когда сперматозоиды получают хирургическим путём. В то же время, при идиопатическом бесплодии тяжесть проведения ВРТ необходимо сопоставлять с вероятностью успеха других подходов. Необходимо также учитывать состояние репродуктивного здоровья партнёра.

Наиболее эффективным является интрацитоплазматическое введение спермы, которое позволяет достичь имплантации примерно в 60–65% случаев при применении эякулята и 50–60% случаев при использовании хирургически полученной спермы [25]. Частота выношенных беременностей составляет около 33%, что связано с большей, по сравнению с нормальным зачатием, вероятностью самопроизвольных аборт и врождённых аномалий [34].

Таким образом, эффективность большинства применяемых в настоящее время в лечении мужского бесплодия медикаментозных препаратов является недоказанной. Это затрудняет выбор адекватного метода лечения, а точнее показаний к применению ВРТ, у пациентов с бесплодием и относительно умеренными отклонениями в спермограмме. С другой стороны, не следует забывать, что у подобных пациентов даже при отсутствии лечения зачатие может произойти с достаточно высокой вероятностью. К сожалению, в настоящее время практически не существует чётких критериев для выбора того или иного метода лечения мужского бесплодия, что определяет необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении.

Литература

1. Жиборев Б.Н. Заболевания органов половой системы в патогенезе нарушений репродуктивного здоровья мужчины // Урология. 2008;3: 62–67.

2. Aitken RJ, Krausz C. Oxidative stress, DNA damage and the Y chromosome. *Reproduction* 2001; 122: 497–506.
3. Bohring C, Krause W. Immune infertility: towards a better understanding of sperm (auto)-immunity. The value of proteomic analysis. *Hum Reprod* 2003; 18: 915–924.
4. Cavallini G. Male idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. *Asian J Androl* 2006; 8: 143–157.
5. Chehval MJ, Mehan DJ. Chorionic gonadotropins in the treatment of the subfertile male. *Fertil Steril*. 1979; 31: 666–668.
6. Chiu WW, Chamley LW. Use of antisperm antibodies in differential display Western blotting to identify sperm proteins important in fertility. *Hum Reprod* 2002; 17: 984–989.
7. Cunningham KA, Beagley KW. Male genital tract chlamydial infection: implications for pathology and infertility. *Biol Reprod*. 2008; 79: 180–189.
8. Evers JL, Collins JA. Surgery or embolisation for varicocele in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3): CD000479.
9. Evers JLH, Collins JA. Assessment of efficacy of varicocele repair for male subfertility: a systematic review. *Lancet* 2003; 361: 1849–1852.
10. Ficarro V, Cerruto MA, Liguori G, et al. Treatment of varicocele in subfertile men: the Cochrane review – a contrary opinion. *Eur Urol*. 29: 258–263.
11. Gregoriou O, Vitoratos N, Papadias C, et al. Treatment of idiopathic oligozoospermia with an alpha-blocker: a placebo-controlled double-blind trial. *Int J Fertil Womens Med*. 1997; 42: 301–305.
12. Kessopoulou E, Powers HJ, Sharma KK, et al. A double-blind randomized placebo cross-over controlled trial using the antioxidant vitamin E to treat reactive oxygen species associated male infertility. *Fertil Steril*. 1995; 64: 825–831.
13. Koide SS, Wang L, Kamada M. Antisperm antibodies associated with infertility: properties and encoding genes of target antigens. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; 224: 123–132.
14. Kruger TF, Acosta AA, Simmons KF, et al. Predictive value of abnormal sperm morphology in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1988;49:112–117.
15. Kumar R, Gautam G, Gupta MP. Drug Therapy for Idiopathic Male Infertility: Rationale Versus Evidence. *J Urol*. 2006; 176: 1307–1312.
16. Laven JS, Haans LC, Mali WP, et al. Effects of varicocele treatment in adolescents: a randomised study. *Fertil Steril* 1992; 58: 756–762.
17. Lenzi A, Culasso F, Gandini L, et al. Placebo-controlled, double blind, cross-over trial of glutathione therapy in male infertility. *Hum Reprod*, 1993; 8: 1657–1662.
18. Lenzi A, Sgro P, Salacone P, et al. A placebo-controlled double-blind randomized trial of the use of combined l-carnitine and l-acetyl-carnitine treatment in men with asthenozoospermia. *Fertil Steril*. 2004; 81: 1578–1574.
19. McLachlan RI, Wreford NG, O'Donnel L, De Krester DM, Robertson DM. The endocrine regulation of spermatogenesis: independent roles for testosterone and FSH. *J Endocrinol* 1996; 148: 1–9.
20. Mieusset R, Bujan L, Massat G, et al. Clinical and biological characteristics of infertile men with a history of cryptorchidism. *Hum Reprod*. 1995; 10: 613–619.
21. Ness RB, Markovic N, Carlson CL, Coughlin MT. Do men become infertile after having sexually transmitted urethritis? An epidemiologic examination. *Fertil Steril*. 1997; 68: 205–213.
22. Ochendorf FR. Infections in the male genital tract and reactive oxygen species. *Hum Reprod Update* 1999; 5: 399–420.
23. Ochendorf FR, Buhl R, Bastlein A, Beschmann H. Glutathione in spermatozoa and seminal plasma of infertile men. *Hum Reprod*. 1998; 13: 353–359.
24. Ombelet W, Bosmans E, Janssen M, et al. Semen parameters in a fertile versus subfertile population: a need for change in the interpretation of semen testing. *Hum Reprod*. 1997; 12: 987–993.
25. Palermo G, Alikani M, Bertoli M, et al. Oolemma characteristics in relation to survival and fertilization patterns of oocytes treated by intracytoplasmic sperm injection. *Human Reproduction* 1996; 11: 172–176.
26. Purvis K, Christiansen E. Male infertility: current concepts. *Ann Med*. 1992; 24: 259–272.
27. Rolf C, Cooper TG, Yeung CH, Nieschlag E. Antioxidant treatment of patients with asthenozoospermia or moderate oligoasthenozoospermia with high-dose vitamin C and vitamin E: a randomized, placebo-controlled, doubleblind study. *Hum Reprod*. 1999; 14: 1028–1033.
28. Sadeghi-Nejad H, Oates RD. The Y chromosome and male infertility. *Curr Opin Urol*. 2008; 18: 628–632.
29. Said TM, Paasch U, Glander HJ, Agarwal A. Role of capases in male infertility. *Hum Reprod Update* 2004; 10: 39–51.
30. Sanocka D, Kurpisz M. Reactive oxygen species and sperm cells. *Reprod Biol Endocrinol* 2004; 2: 12–9.
31. Shang XJ, Huang YF, Xiong CL, et al. Ureaplasma urealyticum infection and apoptosis of spermatogenic cells. *Asian J Androl* 1999; 1: 127–129.
32. Siddiq FM, Sigman M. A new look at the medical management of infertility. *Urol Clin North Am*. 2002; 29: 949–963.
33. Sinha Hikim AP, Swerdloff RS. Hormonal and genetic control of germ cells apoptosis in the testis. *Rev Reprod* 1999; 4: 38–47.
34. Tarlatzis BC, Bili H. Intracytoplasmic sperm injection. Survey of world results. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000; 900: 336–344.
35. Vandekerckhove P, Lilford R, Vail A, Hughes E. Androgens versus placebo or no treatment for idiopathic oligo/asthenospermia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; 2: CD000150.
36. Vandekerckhove P, Lilford R, Vail A, Hughes E. Clomiphene or tamoxifen for idiopathic oligo/asthenospermia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; 2: CD000151.
37. Verstoppen GR, Steeno OP. Varicocele and the pathogenesis of the associated subfertility: a review of the various theories. II. Results of surgery. *Andrologia* 1977; 9: 293–305.
38. Wong WY, Thomas CMG, Merkus JM, et al. Male factor subfertility: possible causes and the impact of nutritional factors. *Fertil Steril*. 2000; 73: 435–442.
39. World Health Organization. Laboratory manual for the examination of human semen and semen-cervical mucus interaction. 3rd ed. New York: Cambridge University Press, 1993: 43–44.
40. World Health Organization. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. *Fertil Steril* 1992; 57: 1289–1293.