

Мшак-Манукян Г.Н., Брюхина Е.В., Сафронов О.В.

Роль супруга в невынашивании беременности

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», кафедра акушерства и гинекологии факультета дополнительного профессионального образования, г. Челябинск

Mshak-Manukyan G. N., Bruhina E. V., Safronov O. V.

The husband's role in miscarriage

Резюме

Потеря беременности в парах репродуктивного возраста является растущей клинической проблемой, нуждающаяся в должном внимании и изучении. На современном этапе медицинское обследование при привычном невынашивании беременности сосредоточено в основном на женщинах. Роль мужского фактора игнорируется. Тем не менее, мужчины обеспечивают половину генетического материала эмбриона. Данная статья является обзором современных литературных данных о вкладе мужского фактора в невынашивание беременности.

Ключевые слова: спермальная функция, потеря беременности, привычное невынашивание

Summary

Pregnancy loss in reproductive age couples is a growing clinical problem that needs adequate attention and investigation. The medical evaluation of recurrent pregnancy loss to date has focused mainly on the female. The role of male factors ignored. Yet, the male contributes one-half of the genes for the embryo. The present paper reviews the current literature on the impact of male factor on pregnancy loss.

Key words: sperm function, pregnancy loss, recurrent miscarriage

Введение

В мировой литературе последних десятилетий репродуктивные потери объединяют в так называемый синдром потери плода, который включает в себя: один или более самопроизвольных выкидышей при сроке гестации свыше 10 недель (включая и неразвивающуюся беременность); мертворождение; неонатальную смерть как осложнение преждевременных родов и фетоплацентарной недостаточности, три и более самопроизвольных выкидышей на презембриональной и ранней эмбриональной стадии, когда исключены анатомические, генетические и гормональные причины [1]. Частота этой патологии не имеет тенденции к снижению в течение последних десятилетий. В нашей стране самопроизвольное прерывание беременности происходит в 15-23% всех зарегистрированных случаев беременности, при этом до 50% выкидышей приходится на долю привычного невынашивания, причину которого не всегда удается установить. Этиология невынашивания беременности крайне разнообразна. Медицинское обследование по выявлению причин невынашивания, в основном, сфокусировано на женщине [2-7]. Что касается мужчин - в настоящее время роль мужского фактора в осложнениях беременности нивелируется при успешном зачатии. Обследование мужчин, как правило, должным образом проводится в аспекте бесплодного брака, а в случаях невынашивания беременности ограничивается цитогенетическим исследованием

с целью исключения аномального кариотипа у партнера. В результате реабилитационные мероприятия и предгравидарная подготовка направлены исключительно на женщину, что не всегда способствует снижению частоты невынашивания. Неэффективность реабилитационных мероприятий, повторные случаи репродуктивных потерь, высокая частота случаев привычного невынашивания с неустановленной этиологией (по данным литературы 40-50% случаев [8,9]) заставили исследователей обратить внимание на состояние здоровья мужчин и мужских гамет. Благодаря появлению современных высокоинформативных методов диагностики, активному развитию вспомогательных репродуктивных технологий открылись новые возможности в изучении процессов репродуктологии и вклада мужского фактора в процессы эмбриогенеза, плацентации и исхода беременности. Эта статья является обзором литературных данных, посвященных изучению роли мужского фактора в формировании невынашивания беременности.

Основная часть. Вопрос о роли мужского фактора в формировании репродуктивных потерь активно обсуждается в течение последних десятилетий. Мужские факторы невынашивания беременности были исследованы в парах, где женщина была здорова в эндокринном, анатомическом, инфекционном, иммунологическом, тромбофилическом аспектах, но при этом страдала привычной потерей беременности.

Мужские факторы невынашивания беременности подразделяют на ряд групп [10].

1. Хромосомные аномалии.

3-6% репродуктивных потерь обусловлены генетическими и хромосомными нарушениями, наследуемыми от родителей. Хромосомные аномалии могут возникнуть в результате структурных и количественных изменений [11,12]. По различным оценкам, у супружеских пар с привычным невынашиванием частота встречаемости Робертсоновской транслокации 8%, в то время как в общей популяции 0,1% [13]. Что касается количественных хромосомных аномалий, таких как синдром Дауна, Клайнфельтера, то большинство мужчин, носителей такого кариотипа, имеют сниженную фертильность или являются бесплодными, в браках с такими мужчинами теряется до 50% беременностей [14].

2. Спермальные факторы.

Спермальная хромосома – количественные и качественные изменения. С усовершенствованием диагностических методик стала возможной оценка хромосом сперматозоида. Rubio С. и соавт. исследовали 12 образцов семени мужчин из супружеских пар с анамнезом привычного невынашивания беременности, проходящих в программе искусственного оплодотворения. Исследователи проанализировали частоту встречаемости диплоидии и дисомии 13, 18, 21, X и Y хромосом. Было выявлено высокая встречаемость диплоидии и дисомии половых хромосом в парах с невынашиванием по сравнению с контрольной группой, при этом статистически значимых изменений аутосомных хромосом не было установлено [15]. Carrell D.T. в своих исследованиях выявил значимое увеличение уровня спермальной анеуплоидии у мужчин в парах с привычным невынашиванием беременности [16].

Не все структурные изменения генетического материала сперматозондов можно выявить цитогенетическим исследованием. Целостность ДНК сперматозоида является очень важным диагностическим и прогностическими маркером в вопросах наступления и пролонгирования беременности. Повреждение ДНК приводит к формированию «слабого» эмбриона, что ведет к прерыванию беременности [17]. В некоторых случаях яйцеклетка может устранить повреждения ДНК, но это зависит от ряда факторов: от типа повреждения, процента поврежденного ДНК, качества яйцеклетки, определяющим показателем является возраст пациентки [18,19].

Одним из диагностических показателей повреждения ДНК сперматозоида является индекс фрагментации ДНК. Именно его многие исследователи определяют с целью выявления причастности мужского фактора к невынашиванию беременности [20-25]. Фрагментацию ДНК сперматозондов можно определить, применяя TUNEL-тест, SCSA метод, SCD, Comet-тест и др. Индекс фрагментации ДНК сперматозондов сопоставляется с данными спермограммы, уровнем активных форм кислорода с целью выявления взаимосвязи.

Kumar K. и соавторы оценили показатели спермограммы и индекс ДНК-фрагментации сперматозондов с

использованием метода SCSA у 45 мужчин из пар с привычным невынашиванием в сравнении с 20 мужчинами, ставшими отцами в течение 2 лет до исследования. Они выявили высокий индекс фрагментации ДНК сперматозондов в группе исследования (28%) по сравнению с контрольной (21%), что касается показателей спермограммы, то они не отличались существенно в обеих группах. В данном исследовании ученые выявили пороговый уровень индекса ДНК-фрагментации для пар с невынашиванием при использовании метода SCSA. По результатам их исследования в прогностическом отношении шансы на успешную беременность и вынашивание больше у мужчин с индексом фрагментации ДНК сперматозондов менее 26%, уровень 26% и выше - приводит к выкидышам, а выше 30% к бесплодию [20]. Carrell D.T. [16], и ряд других ученых [21, 22, 23] в своих исследованиях также установили, что мужчины в парах с привычным невынашиванием имеют высокий уровень ДНК-фрагментации сперматозондов по сравнению с группой контроля. В противовес им Gil-Villa A.M. не выявила значительного отличия в уровне индекса ДНК-фрагментации, используя TUNEL-тест у мужчин группы исследования по сравнению с группой контроля [24]. Во всех исследованиях не было установлено четкой взаимосвязи между ДНК-фрагментацией сперматозондов и показателями спермограммы.

Генетические мутации.

Микроделеция Y-хромосомы. Dewan S. сообщил о высокой встречаемости микроделеции Y-хромосомы (82%) у мужчин в парах с привычным невынашиванием по сравнению с группой контроля [26]. Beller J. в своих исследованиях не выявил взаимосвязи между микроделецией Y-хромосомы и привычным невынашиванием [23].

Тромбофилические мутации. При обследовании пар с привычным невынашиванием, где оба родителя являлись носителями более одного тромбофилического мутантного аллеля, было выявлено, что риск выкидыша был выше в парах, где именно отец был носителем мутаций [27].

Среди генетических причин также выявлена взаимосвязь между значительным уменьшением уровня метилирования локуса гена H19 ICR, указывающего на аномальный импринтинг при неизменных параметрах спермограммы и привычным невынашиванием беременности [28].

Качество спермы. Во всех исследованиях по выявлению роли мужского фактора в синдроме потери плода проводилось оценка традиционных параметров спермограммы. Часть исследований не выявило весомой взаимосвязи между привычным невынашиванием и параметрами спермограммы [29,30,31]. Так Hill J.A. и соавторы, обследовав 98 мужчин, чьи жены имели 3 и более самопроизвольных выкидыша в анамнезе, не выявили статистически значимых различий в объеме эякулята, концентрации сперматозондов, количестве нормальных форм и индивидуальных дефектов сперматозондов согласно критериям ВОЗ по сравнению с 17 мужчинами, успешно реализовавшими свои репродуктивные функции [29]. В

другом исследовании были выявлены нарушение двигательной способности сперматозоидов [21]. При сравнении спермограмм доноров и мужчин из пар с привычным невынашиванием Bellver J. показал значительное различие в количестве сперматозоидов, но в пределах нормативных значений, при отсутствии каких-либо изменений других параметров [23]. В своих исследованиях Gil-Villa A.M. и соавт. выявили, что у мужчин контрольной группы в спермограмме больше процент сперматозоидов нормальной морфологии, концентрации, подвижности по сравнению с мужчинами из группы привычного невынашивания, где был более высокий уровень тератозооспермии [24]. Gopalkrishnann K., изучив качество спермы более детально, включая конденсацию спермального ядра и хроматина, не установил достоверных изменений показателей спермограммы, но нашел изменения состояния ядерных вакуолей и аномальную конденсацию хроматина у мужчин в парах с привычным невынашиванием [32].

Помимо общеизвестных составляющих спермы, в ней есть химические соединения, способствующие нормальной жизнедеятельности и функционированию сперматозоидов, однако их роль в настоящее время до конца не выяснена. К таким соединениям можно отнести спермальные белки фертильности. По данным Посисеевой Л.В. и соавторов у мужчин из супружеских пар с невынашиванием беременности в анамнезе наблюдается выраженное снижение белков фертильности [33,34]. К специфичным белкам фертильности авторы относят гликоделлин, слюно-спермальный глобулин (ССГ), бета-глобулин семенной плазмы (ГСП), которые создают необходимые условия для полноценного функционирования и выживаемости сперматозоидов в женском репродуктивном тракте. В результате исследования было установлено, что альфа2-микроглобулин фертильности (АМГФ), практически в два раза снижен у супругов в парах с невынашиванием по сравнению с контрольной группой: $21,6 \pm 1,8$ и $40,6 \pm 2,7$ мкг/мл соответственно. Авторы считают, что в результате недостатка АМГФ в эякуляте нарушается миграция сперматозоидов в женском половом тракте, что может привести к нарушениям процесса оплодотворения и формированию неполноценного плодного яйца. Авторами было выявлено повышение содержания слюноспермального глобулина (ССГ), продуцируемого семенниками в основной группе, по сравнению с группой контроля ($57,9 \pm 8,9$ и $17,7 \pm 2,7$ соответственно). Высокий уровень ССГ в сперме, по мнению авторов, связан с повреждением тканей яичек, а также с нарушением процесса связывания белка рецепторами на мембране сперматозоидов, в связи с чем ССГ в свободном виде накапливается в спермальной жидкости. Повышение уровня ССГ связывают с инфекционно-воспалительными процессами в органах генеративной системы мужчин [35].

При изучении качества спермы важное значение имеет выявление нарушения равновесия между антиоксидантными возможностями спермальной плазмы и активными формами кислорода, обладающими повреждающим действием на клетки. Сперматозоиды чувствительны к повреждению, вызванному свободными

радикалами, так как спермальная мембрана богата полиненасыщенными жирными кислотами, цитоплазма содержит низкую концентрацию утилизирующих ферментов, а сами клетки имеют ограниченную возможность репарации ДНК [36]. В семенной плазме имеется достаточное количество антиоксидантов для защиты ДНК от повреждения и перекисного окисления. Баланс между образованием активных форм кислорода и антиоксидантами семенной жидкости необходим для предотвращения повреждения спермальной клетки. Для регуляции клеточной функции сперматозоидам требуется небольшое количество активных форм кислорода, необходимое при спермальной капацитации, акросомальной реакции, слияния с яйцеклеткой [37]. Большое количество активных форм кислорода приводит к формированию 7-гидро-8-оксидеоксигуанидина, главного окислительного продукта, повреждающего спермальную ДНК и вызывающего ее фрагментации [38]. Свободные радикалы продуцируются морфологически аномальными сперматозоидами и лейкоцитами. Они изменяют качество и функцию сперматозоида, взаимодействие сперматозоида и яйцеклетки, имплантацию и раннее эмбриональное развитие за счет перекисных повреждений [39].

Imam S.N. и соавт. показали, что индекс ДНК-фрагментации сперматозоидов и активных форм кислорода у мужчин из супружеских пар с привычным невынашиванием значительно выше по сравнению с контрольной группой, а уровень антиоксидативной защиты ниже в группе исследования [40]. Gil-Villa A.M. и соавторы также выявили повышение уровня перекисного окисления липидов (уровня TBARS - активные формы тиобарбитуревой кислоты) и снижение антиоксидантных возможностей семенной плазмы у мужчин в парах с привычным невынашиванием по сравнению с контрольной группой [24]. В данном исследовании на фоне повышения уровня активных форм кислорода, не было выявлено увеличения индекса ДНК-фрагментации сперматозоидов (в группе контроля -18,5%, в группе исследования -16,3%). Это свидетельствует о наличии других механизмов реализации самопроизвольного аборта. В более ранних своих исследованиях эти авторы показали положительный эффект антиоксидативной терапии в отношении наступления беременности в парах, где у мужчин наблюдалось повышение уровня активных форм кислорода и ДНК-фрагментации сперматозоидов [41].

3. Возраст отца

Вопрос о влиянии возраста мужчин на репродуктивную функцию является спорным, поскольку мужской организм вырабатывает сперматозоиды в течение всей жизни. Детородный возраст достаточно хорошо изучен у женщин, но мало у мужчин. Следует заметить, понятие «биологические часы» приемлемо не только для женщин. Физиологическое старение мужской репродуктивной системы проявляется в медленном, но прогрессирующем снижении объема спермы, уменьшением подвижности сперматозоидов, повышением вероятности мутаций и анеуплоидии, поражением ДНК. Это ведет к снижению возможности зачатия, увеличению вероятности само-

произвольного выкидыша, увеличению врожденных заболеваний у плода. С увеличением возраста мужчины связано возрастание частоты аутосомно-доминантных заболеваний у потомства примерно в 20 раз [42]. В проспективном исследовании Slama R. и соавт., обследовав 5000 женщин, выявили увеличение частоты самопроизвольных выкидышей в первом и во втором триместре беременности в парах, где мужчина был старше 35 лет [43]. Цитогенетическое исследование образцов семени у доноров показывает увеличение количественных и структурных изменений в хромосомах у мужчин 59-74 лет по сравнению с мужчинами 23-29 лет [44]. Wyrobek A.J. выявил значительное увеличение индекса ДНК-фрагментации у мужчин старшего поколения [45]. De La Rochebrochard E. установил, что риск самопроизвольного выкидыша значительно увеличивается, если мужчина старше 40 лет, а женщина старше 35, прогноз ухудшается, когда оба родителя старше 35 лет [46].

4. Другие факторы.

Маннан связывающий лектин. Kilpatrick D.C. изучил уровень маннан связывающего лектина у супружеских пар с привычным невынашиванием беременности [47]. Этот белок относится к семейству коллектинов и является важным компонентом врожденного иммунитета, его роль в репродуктивной системе человека мало изучена. Очень низкий уровень этого белка был выявлен у 16% (21 из 135) женщин и у 14% (15 из 108) мужчин в парах с потерей беременности. Вероятно, потери беременности в этих случаях обусловлены дисбалансом плацентарных цитокинов, вызванным воспалительным процессом.

Хроническая неспецифическая инфекция. Беломестнов С.Р., Мальгина Г.Б. установили, что хроническая неспецифическая интоксикация приводит к изменению качественной и количественной характеристики эякулята у мужчин в парах с невынашиванием беременности в первом триместре [48]. Причиной эндотоксикоза могут быть соматические заболевания, нерациональный образ жизни, курение и алкоголь. По данным авторов, мужья женщин с невынашиванием беременности в первом триместре имеют более высокий уровень соматической патологии (заболевания печени, нарушения липидного обмена и артериальная гипертензия), также у них отмечено повышение уровня триглицеридов, b-липопротеинов, мочевины, креатинина по сравнению с контрольной группой. Гиперосмолярный синдром был выявлен у 40% мужчин в парах с невынашиванием беременности. На фоне эндотоксикоза астеноспермия и тератоспермия наблюдались в 75,9% и 69% случаев соответственно.

Puschack E.E. и соавт. выявили высокий риск снижения мужской фертильности и увеличения частоты самопроизвольного выкидыша на фоне химио- и лучевой терапии онкологических заболеваний [49].

Варикоцеле. Ghanaie M.M. и его коллеги провели варикоцелектомии у мужчин с варикоцеле в парах с привычным невынашиванием с целью улучшения гестационных результатов. По результатам их исследования варикоцелектомии улучшает показатели спермограммы, повышает частоту наступления беременности, и уменьшает частоту неблагоприятного исхода беременности в дальнейшем [50].

Заключение

Следует отметить, что многие исследования по выявлению роли мужчины в формировании невынашивания беременности первичные и требуют подтверждения и обоснования в будущем. Однако сам факт их проведения очень важен, поскольку расширяются общепринятые взгляды на проблему невынашивания, появляется фундамент для лучшего понимания процессов эмбриогенеза, диагностики и разработки новых подходов в лечении. Ведь каждый случай неблагоприятного исхода беременности приводит к психологическим травмам в парах и влияет на демографическую ситуацию в стране. Новый взгляд на проблему показывает, что ответственность за неблагоприятный исход беременности несут в равной мере мужчина и женщина, поэтому комплексное обследование и лечение должно проводиться в супружеских парах. В настоящее время нет общепринятого обследования для мужчин в парах с невынашиванием, нет единого маркера для выявления «абортотенных» мужчин из общей популяции. Поэтому необходима разработка новых специфических маркеров в диагностике мужского фактора невынашивания беременности и комплексных подходов в лечении данной патологии. ■

Брюхина Елена Владимировна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Челябинск; Сафронов Олег Владимирович – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Челябинск; Мишак-Манукян Гоар Норайровна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Челябинск; Автор, ответственный за переписку - Мишак-Манукян Гоар Норайровна», 454080, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского 64, тел. 89085765256, e-mail: gohar_m-m@mail.ru

Литература:

1. Макацария А. Д., Долгушина Н. В. Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода. М.: Триада-Х, 2004. 80 с.
2. Радзинский В.Е., Димитрова В.И., Майскова И.Ю. Не-

- развивающаяся беременность. – М.: Гэотар-Медиа, 2009.–196с.
3. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.:Триада-Х,2002. 304
 4. Rai R., Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet*. 2006;368 (9535):601–11.
 5. Краснопольский В.И., Серова О.Ф. Влияние инфекций на репродуктивную систему женщин. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2004. ч 5. С. 11–16
 6. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Бутко Т.М. Перинатальные потери резервы снижения. М.: Литтера, 2008. 199 с.
 7. Старостина Т.А. и др. Современные вопросы патогенеза и терапии невынашивания беременности. *Акушерство и гинекология*.2002;5:59-61
 8. Stephenson M., Kutteh W. Evaluation and management of recurrent early pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50(1):132–45.
 9. Gupta S., Agarwal A., Banerjee J., Alvarez J.G. The role of oxidative stress in spontaneous abortion and recurrent pregnancy loss: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 2007;62:335–47.
 10. Puschek E.E., Jeyendran R.S. The impact of male factor on recurrent pregnancy loss. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007;19:222–228.
 11. Алипов В.И., Головачев Г.Д. Репродуктивные потери и хромосомные аномалии. *Акушерство и гинекология*. 1983;1:38–41
 12. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011, 536с.
 13. Sugiura-Ogasawara M., Ozaki Y., Sato T. et al. Poor prognosis of recurrent aborters with either maternal or paternal reciprocal translocations. *Fertil Steril* 2004; 81:367–373.
 14. Leporrier N., Herrou M., Morello R., Leymarie P. Fetuses with Down's syndrome detected by prenatal screening are more likely to abort spontaneously than fetuses with Down's syndrome not detected by prenatal screening. *Br J Obstet Gynecol* 2003; 110:18–21.
 15. Rubio C., Simon C., Blanco J. et al. Implications of sperm chromosome abnormalities in recurrent miscarriage. *J Assist Reprod Genet* 1999; 16:253–258.
 16. Carrell D.T., Liu L., Peterson C.M., Jones K.P., Hatasaka H.H., Erickson L. et al. Sperm DNA fragmentation is increased in couples with unexplained recurrent pregnancy loss. *Arch Androl* 2003;49:49–55.
 17. Shen H., Ong C. Detection of oxidative DNA damage in human sperm and its association with sperm function and male infertility. *Free Radic Biol Med*. 2000;28(4):529–36.
 18. Jaroudi S., Kakourou G., Cawood S., Doshi A., Ranieri D.M., Serhal P. et al. Expression profiling of DNA repair genes in human oocytes and blastocysts using microarrays. *Hum Reprod*. 2009;24(10):2649–55.
 19. Menezo Y., Dale B., Cohen M. DNA damage and repair in human oocytes and embryos: a review. *Zygote*. 2010;18(4):357–65.
 20. Kumar K., Deka D., Singh A. et al. Predictive value of DNA integrity analysis in idiopathic recurrent pregnancy loss following spontaneous conception. *J Assist Reprod Genet* 2012;29:861–867.
 21. Brahem S., Mehdi M., Landolsi H., Mougou S., Elghezal H., Saad A. Semen Parameters and Sperm DNA Fragmentation as Causes of Recurrent Pregnancy Loss. *Urology* 78 (4), 2011; 796–792
 22. Shamsi M.B., Venkatesh S., Tanwar M. et al. Comet assay: A prognostic tool for DNA integrity assessment in infertile men opting for assisted reproduction. *Indian J Med Res*. 2010;131:675–681.
 23. Bellver J., Meseguer M., Muriel L. et al. Y chromosome microdeletions, sperm DNA fragmentation and sperm oxidative stress as causes of recurrent spontaneous abortion of unknown etiology. *Human Reproduction*. 2010;25(7): 1713–1721,
 24. Gil-Villa A.M., Cardona-Maya W., Agarwal A. et al. Assessment of sperm factors possibly involved in early recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2010;94:1465–1472.
 25. Saxena P., Misro M.M., Chaki S.P. et al. Is abnormal sperm function an indicator among couples with recurrent pregnancy loss? *Fertil Steril*. 2008;90:1854–1858.
 26. Dewan S., Puschek E.E., Coulam C.B. et al. Y-chromosome microdeletions and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2006; 85:441–445.
 27. Jivraj S., Rai R., Underwood J., Regan L. Genetic thrombophilic mutations among couples with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2006; 21:1161–1165.
 28. Ankolkar M., Patil A., Warke H., Salvi V., Kedia Mokashi N., Pathak S. et al. Methylation analysis of idiopathic recurrent spontaneous miscarriage cases reveals aberrant imprinting at H19 ICR in normozoospermic individuals. *Fertil Steril* 2012;98:1186–92.
 29. Hill J.A., Abbott A.F., Politch J.A. Sperm morphology and recurrent abortion. *Fertil Steril* 1994; 61:776–778.
 30. Sbracia S., Cozza G., Grasso J.A. et al. Semen parameters and sperm morphology in men in unexplained recurrent spontaneous abortion, before and during a 3 year follow-up period. *Hum Reprod* 1996; 11:117–120.
 31. Homonnai Z.T., Paz G.F., Weiss J.N., David M.P. Relation between semen quality and fate of pregnancy: retrospective study on 534 pregnancies. *Int J Androl* 1980; 3:574–584.
 32. Gopalkrishnan K., Padwal V., Meherji P.K. Poor quality of sperm as it affects repeated early pregnancy loss. *Arch Androl* 2000; 45:111–117.
 33. Посисеева Л.В., Бойко Е.Л., Малышкина А.И., Шевелева А.А., Суриков И.В. Репродуктивные возможности мужа и пути его улучшения. *Курортные ведомости*, 2009. – ч 6 – С. 13–17
 34. Бойко Е.Л. Репродуктивное здоровье супружеских пар и его реабилитация при невынашивании беременности : автореф. дисс.... д-ра мед наук. — Иваново, 2006.–48 с.
 35. Сидоров А.Н. Роль «мужского» фактора при бесплодии и невынашивании беременности в супружеской паре: автореферат дисс. ...кандмед наук.- г. Иваново; 1997г.–21с.
 36. Saleh R.A., Agarwal A. Oxidative stress and male infertility: from research bench to clinical practice. *J Androl* 2002;23:737–52.
 37. Aitken R.J., Jones K.T., Robertson S.A. Reactive oxygen species and sperm function—in sickness and in health. *J Androl* 2012; 33:1096–106.
 38. Lopes S., Jurisicova A., Sun J.G., Casper R.F. Reactive oxygen species: potential cause for DNA fragmentation in human spermatozoa. *Hum Reprod* 1998;13:896–900
 39. Agarwal A., Said T.M. Oxidative stress, DNA damage and apoptosis in male infertility: a clinical approach. *BJU Int* 2005;95:503–7.
 40. Imam S.N., Shamsi M.B., Kumar K., Deka D., Dada R. Idiopathic Recurrent Pregnancy Loss: Role of Paternal Factors; A Pilot Study. *J Reprod Infertil*. 2011;12(4):267–276
 41. Gil-Villa A.M., Cardona-Maya W., Agarwal A. et al. Role of male factor in early recurrent embryo loss: do antioxidants have any effect? *Fertility and Sterility* 2009;92(2):565–571.
 42. Yoon S.R., Choi S.K., Eboreime J., Gelb B.D., Calabrese P., Arnheim N. Age dependent germline mosaicism of

- the most common Noonan syndrome mutation shows the signature of germline selection. *Am J Hum Genet* 2013, 92:917-26.
43. Slama R., Bouyer J., Windham G. et al. Influence of paternal age on the risk of spontaneous abortion. *Am J Epidemiol* 2005; 161:816-823.
 44. Kleinhaus K., Perrin M., Friedlander Y. et al. Paternal age and spontaneous abortion. *Obstet Gynecol* 2006; 108:369-377.
 45. Wyrobek A.J., Eskenazi B., Young S. et al. Advancing age has differential effects on DNA damage, chromatin integrity, gene mutations and aneuploidies in sperm. *PNAS* 2006; 103:9601-9606.
 46. De La Rochebrochard E., McElreavey K., Thonneau P. Paternal age over 40 years: the 'amber light' in the reproductive life of men? *J Androl* 2003; 24:459-465.
 47. Kilpatrick D.C., Bevan B.H., Liston W.A. Association between mannan binding protein deficiency and recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 1995; 10:2501-2505.
 48. Беломестнов С.Р. Обоснование применения методов коррекции эндотоксикоза в комплексе прекоцепционной подготовки супружеских пар с невынашиванием беременности: автореферат дисс. ...канд.мед. наук.-Челябинск, 2006.-23с.
 49. Puscheck E.E., Philip P.A., Jeyendran R.S. Male fertility preservation and cancer treatment. *Cancer Treat Rev* 2004; 30:173-180.
 50. Ghanaie M.M., Asgari S.A., Dadrass N. et al. Effects of Varicocele Repair on Spontaneous First Trimester Miscarriage. *Urology*. 2012;9(2):505-513