

МУЖСКОЙ ФАКТОР БЕСПЛОДИЯ В АСПЕКТЕ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

М.Н. Коршунов^{1*}, Е.С. Коршунова^{1,2}, Ю.В. Кастрикин³, С.П. Даренков¹

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва,

³НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина, Москва

MALE INFERTILITY FACTOR IN PREGNANCY LOSSES

M.N. Korshunov^{1*}, E.S. Korshunova^{1,2}, Yu.V. Kastrikin³, S.P. Darenkov¹

¹Central Medical Academy Administration of the President of Russian Federation, Moscow, Russia,

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia,

³Research Institute of Urology and Interventional Radiology N.A. Lopatkin, Moscow, Russia

E-mail: m_korshunov@bk.ru

Аннотация

Спонтанные аборт и привычные выкидыши на ранних сроках гестации составляют до 20% в структуре осложнений беременности. Основные этиологические факторы: генетические аномалии, эндокринная патология, иммунные нарушения, инфекции генитального тракта, неблагоприятные факторы образа жизни. Около 40% замерших беременностей имеют неясный генез. Обзор литературы подробно рассматривает мужской фактор бесплодия в аспекте невынашивания беременности. Представлены публикации, отражающие влияние старшего отцовского возраста, фрагментации ДНК сперматозоидов, хромосомных аномалий на исходы самостоятельных беременностей и программ вспомогательных репродуктивных технологий.

Ключевые слова: мужское бесплодие, невынашивание беременности, привычные потери беременности, фрагментация ДНК сперматозоидов, анеуплоидии сперматозоидов, старший отцовский возраст, вспомогательные репродуктивные технологии.

Abstract

Spontaneous abortions and recurrent pregnancy losses at the early gestation period amount to 20% in the structure of pregnancy complications. Basic etiologic factors include: genetic abnormalities, immunological disorders, endocrine pathology, genital infections, unfavorable lifestyle. About 40% of silent miscarriage cases are still unexplained. The present literature review analyzes in details the role of male factor in habitual miscarriages. The authors discuss publications which assess the impact of advanced paternal ages, sperm DNA fragmentation, chromosomal abnormalities in independent pregnancy losses. Assisted reproductive techniques are described in the review as well.

Key words: male infertility, pregnancy miscarriage, habitual pregnancy losses, sperm DNA fragmentation, sperm aneuploidies, advanced paternal age, assisted reproductive techniques

Ссылка для цитирования: Коршунов М.Н., Коршунова Е.С., Кастрикин Ю.В., Даренков С.П. Мужской фактор бесплодия в аспекте невынашивания беременности. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2021; 3: 78-82.

Репродуктивный статус мужчины и женщины определяется не только способностью к зачатию (фертильностью), но рождением здорового ребенка. Предполагается, что в мире до 25% пар испытывают трудности с деторождением, включая потери беременности. При этом если распространенность первичного бесплодия составляет около 1.9%, то вторичного — 10.5%. В России по эпидемиологическим наблюдениям показатель бесплодия превышает 17% и имеет вариабельность в зависимости от региона. По данным Росстата, в РФ на 2018 г. уровень рождаемости составил 10.7 на

1000 человек населения, занимая 184-е место в мире [1].

Доля мужского фактора бесплодия на сегодняшний день составляет 40-50%. Наблюдения указывают на прогрессирующие ухудшение качества спермы за последние десятилетия [1].

Невынашивание беременности. Группы риска

Эпизодическое и привычное самопроизвольное прерывание составляет 15-20% в структуре осложнений беременности. Если спонтанные ранние выкидыши (СВ) в основном связаны

с хромосомными аномалиями эмбриона, то повторные потери имеют многофакторную этиологию и в 40% случаев неясный генез [2-4].

Среди возможных причин привычного невынашивания беременности (НБ) важное значение придается табакокурению, злоупотреблению алкоголем, наркотической зависимости, метаболическим и эндокринным нарушениям, иммунным и инфекционным факторам. По данным J.A. Alegria-Torres и соавт., а также R.H. Dashwood и соавт. гиподинамия в сочетании с ожирением может приводить к модификации гистонов и экспрессии микроРНК и как следствие являться фактором риска СВ [5, 6].

Старший репродуктивный возраст и генетические аномалии занимают ведущие позиции в структуре причин СВ и НБ [3].

Позднее планирование материнства и отцовства является актуальной проблемой. За последние десятилетия рождение детей у пар старшей возрастной группы стало распространенным явлением. Нередко это связано с социальными проблемами, соматическими заболеваниями женщины и сложностями в создании семьи.

Большая доказательная база указывает на то, что частота неблагоприятных репродуктивных исходов выше у женщин старшего возраста, поскольку повышается вероятность хромосомных аномалий плода. В возрасте от 20 до 30 лет риск самопроизвольного выкидыша составляет 9-17%, в 35 лет - 20%, в 40 лет - 40%, в 45 лет - 80%. При этом течение беременности не определяется способом зачатия — естественное или с использованием методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [2, 3, 7].

Роль мужского фактора в невынашивании беременности. Возраст, хромосомные аномалии

Последние годы отмечены изучением роли мужского фактора в НБ. Важно отметить, что нормативные показатели спермограммы (рутинного теста) отражают фертильный потенциал и не являются гарантом мужской плодовитости.

Структура генома сперматозоидов считается более точным биологическим маркером, поскольку для передачи здорового генетического материала необходима интактная ДНК. В связи с широким использованием ВРТ, применением методики интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в яйцеклетку (ИКСИ) утрачивается важная роль естественного отбора. Это повышает риски оплодотворения ооцита сперматозоидом с измененным хроматином и может привести к передаче генетических дефектов и спонтанным абортam [8-10].

S. Johnson и соавт. в проведенном метаанализе указали на тесную взаимосвязь ухудшения качества спермы с возрастом. После 40 лет происходит уменьшение количества, подвижности и числа морфологически нормальных форм сперматозоидов. Также отмечено повышение фрагментации ДНК сперматозоидов (ФДС) [11]. У мужчин старшего возраста увеличивается частота ошибок репликаций, снижаются репаративные процессы, лежащие в основе регуляции случайных поломок структуры хроматина гамет. Следствием является возрастание числа мутаций *de novo* генома сперматозоидов, что повышает риски НБ [12-14].

Старший возраст мужчины ассоциируется с более длительным временем достижения самостоятельной беременности, ухудшением качества эмбрионов, снижением частоты оплодотворения, имплантации в программах ВРТ, рисками спонтанных абортov. Рожденные дети имеют предрасположенность к нейрокогнитивным дефектам, аутизму, эпилепсии, шизофрении, развитию лейкемии и лимфом [15, 16].

N.A. du Fosse и соавт. опубликовали данные, отражающие взаимосвязь НБ с возрастом мужчин. Число самопроизвольных потерь беременности при возрасте партнера 30 — 34 года, 35 — 39 лет, 40 - 44 года составило 1.04 (95% ДИ 0.90 — 1.21), 1.15 (95% ДИ 0.92 — 1.43), 1.23 (95% ДИ 1.06 — 1.43) соответственно. Наибольший показатель был зафиксирован в группе мужчин старше 45 лет — 1.74 (95% ДИ 1.26 — 2.41) [17].

По результатам наблюдения K. Kleinhaus и соавт., которое включало 13 865 пар, риски НБ были выше в группе, в которой возраст партнеров составил 40 лет и старше [12].

Исследование R. Slama и соавт. подтверждает ассоциацию старшего отцовского возраста с самопроизвольным прерыванием беременности [13].

Вопрос влияния тератозооспермии на нормальное течение беременности остается дискуссионным [18-21].

J.M. Hotaling и соавт. выполнили метаанализ данных, опубликованных в период с 1986 по 2009 г., по изучению взаимосвязи между показателем морфологии сперматозоидов и результатами программ ВРТ (ЭКО, ИКСИ). Было отобрано 31 исследование, включены 2853 программы ЭКО/ИКСИ с участием 673 мужчин с тератозооспермией и 2183 мужчин с нормозооспермией. Авторы не выявили ассоциации между частотой наступления клинической беременности и гестационными потерями в процедурах ЭКО и ИКСИ при нормальных и измененных значениях морфологии. Был сделан вывод об отсутствии тесной корреляционной связи между эффективностью программ ВРТ и тератозооспермией [20].

По данным Y.H. Li и соавт., мужские хромосомные аномалии наблюдаются в 4% случаев у супружеских пар с привычным выкидышем и встречаются в 0.7% общей популяции [3]. Хромосомные транслокации при нормальном мужском кариотипе 46XY могут являться одной из причин НБ. Распространенность Робертсоновских транслокаций составляет около 0.1% в общей популяции и до 8% в парах с невынашиванием [2, 22].

Тяжелые нарушения сперматогенеза могут быть тесно связаны с анеуплоидными нарушениями в половых хромосомах. Так, по данным R. Bronson, при нормозооспермии частота анеуплоидий в сперматозоидах в среднем составляет 0,6%, при олигозооспермии – 6%, при необструктивной азооспермии – до 14% [23].

С.И. Гамидов и соавт. оценили роль хромосомных транслокаций в развитии мужского бесплодия и НБ при нормальном мужском кариотипе. Авторы выполнили ретроспективный анализ данных 17 пациентов с различными хромосомными транслокациями при кариотипе 46XY. У 9 (52.9%) пациентов констатировали азооспермию, у 8 (47.1%) – криптозооспермию. Четыре (23.5%) пациента имели в анамнезе СВ у супруги (в том числе после неоднократных попыток программ ВРТ). Таким образом, хромосомные транслокации нередко сопровождаются тяжелыми нарушениями сперматогенеза, что может стать причиной повторных спонтанных аборт и сопровождаться низкой эффективностью протоколов ВРТ [24].

По данным многоцентрового исследования С. Esquerre-Lamare и соавт., в группе пар с НБ анеуплоидии, гиперплоидии и дисомия 18-й хромосомы в сперматозоидах регистрировались достоверно чаще по сравнению с контрольной группой. При этом не было статистических различий по показателю ФДС. Авторы указали на необходимость дальнейших исследований для определения ценности преимплантационного генетического тестирования у мужчин с анеуплоидией сперматозоидов, чьим партнерам поставлен диагноз идиопатическое НБ [25].

Фрагментация ДНК сперматозоидов и невынашивание беременности

Изменение структуры генома сперматозоида оказывает влияние на раннее эмбриональное развитие и течение беременности независимо от формы зачатия (естественное/ВРТ). Одной из патогенетических причин повреждения ДНК сперматозоидов является избыточный окислительный стресс. Важно отметить, что процессы оксидативного повреждения сопровождаются эпигенетической генотоксичностью [26, 27].

Многочисленные наблюдения показывают, что фертилизация ооцитов сперматозоидами с высокой фрагментацией ДНК потенциально может приводить к дефектам развития эмбриона и раннему прерыванию беременности. Это подтверждает гипотезу, согласно которой ФДС является одним из ведущих факторов НБ после программ ЭКО и ИКСИ [26–31].

Данные метаанализа D.V. McQueen и соавт. подтвердили корреляцию между значениями ФДС и рисками НБ. В группе с аномальным уровнем разрывов ДНК сперматозоидов достоверно чаще регистрировались повторные выкидыши по сравнению с контролем, где медиана показателя ФДС составила 11.91% (95% ДИ 4.97 – 18.86) [32].

G.M. Vareh и соавт. оценили фрагментацию ДНК у 26 мужчин с нормозооспермией, чьи партнерши в анамнезе имели диагноз НБ неясного генеза. Средний уровень ФДС у исследуемых составил $36.8 \pm 5\%$, что было достоверно выше при сравнении с контрольной группой – $9.4 \pm 2.7\%$ ($p < 0.001$) [33].

D.T. Carell и соавт. приводят результаты собственного исследования, в котором индекс ФДС в случаях НБ оказался достоверно выше (38%) по сравнению с контрольной группой (11.9%, $p < 0.001$) [34]. Наблюдения D. Evenson также указали на риски самопроизвольных абортов на сроках до 12 нед беременности при ФДС более 30% [34].

По данным метаанализа A. Zini и соавт. (808 циклов ЭКО и 741 цикл ИКСИ), высокий индекс ФДС ассоциируется с рисками спонтанных абортов независимо от метода ВРТ - ЭКО или ИКСИ [2.48 (95% ДИ 1.52 – 4.04), $p < 0.0001$] [35]. Это подтверждается данными метаанализа J. Zhao и соавт., включавшего 14 исследований [36].

A. Casanovas и соавт. оценили влияние одноцепочечной и двухцепочечной ФДС на развитие эмбрионов человека при мониторинге в определенные интервалы времени (196 эмбрионов 43 бесплодных пар). Сравнивались эмбрионы, полученные при оплодотворении сперматозоидами с низкой одноцепочечной и высокой двуцепочечной фрагментацией ДНК. Были отмечены статистически значимая задержка экстружии второго полярного тельца, формирования морулы и образования бластоцисты, нарушение имплантации при высокой двухцепочечной ФДС. При этом формирование эмбрионов и частота имплантации практически не зависели от значений одноцепочечных разрывов нитей. Результаты данного исследования указывают на то, что двухцепочечная фрагментация сперматозоидов может быть главным видом повреждения ДНК, которое влияет на развитие эмбриона в ходе циклов ИКСИ [37].

На повышение ФДС, помимо неблагоприятных факторов (курение, алкоголь, ожирение), может оказывать влияние длительная половая абстиненция, что нередко встречается среди мужчин с эректильной дисфункцией. По данным I. Pons и соавт., уменьшение длительности полового воздержания с 3 – 7 до 1 дня статистически значимо снижает уровень ФДС ($p < 0.05$). По мнению авторов, сокращение срока нахождения сперматозоидов в придатке яичка и семявыносящих путях нивелирует потенциальное негативное воздействие избыточного окислительного стресса [38]. Таким образом, коррекция сексуальной дисфункции, восстановление интимной гармонии половых партнеров, коррекция нарушений функции добавочных половых желез являются важным компонентом при лечении бесплодного брака, сопровождающегося СВ или привычными потерями беременности.

Заключение

Вышеизложенная информация указывает на важную роль мужского фактора в гестационных потерях. Успех исхода наступившей беременности во многом определяется качеством отцовского генетического материала. Актуальность и сложность проблемы НБ диктуют необходимость дальнейших исследований с целью повышения показателя живорождения.

Литература

1. Лебедев Г.С. и др. Мужское бесплодие в Российской Федерации: статистические данные за 2000–2018 годы // Экспериментальная и клиническая урология. — 2019. — №. 4. — С. 4–13. [Lebedev GS. et al. Male infertility in the Russian Federation: statistical data for 2000–2018 // *Jeksperimental'naja i klinicheskaja urologija (Experimental and Clinical Urology)*. — 2019. — №. 4. — P. 4–13. In Russian]. doi: 10.29188/2222-8543-2019-11-4-4-12.
2. Kaser D. The status of genetic screening in recurrent pregnancy loss // *Obstetrics and Gynecology Clinics*. — 2018. — V. 45. — №. 1. — P. 143–154. doi: 10.1016/j.ogc.2017.10.007.
3. Li YH, Marren A. Recurrent pregnancy loss. *Australian journal of general practice*. // *Aust J Gen Pract*. — 2018. — V. 47. №. 7. — P. 432–436. doi: 10.31128/AJGP-01-18-4459.
4. Larsen E. C. et al. New insights into mechanisms behind miscarriage // *BMC medicine*. — 2013. — V. 11. — №. 1. — P. 1–10. doi: 10.1186/1741-7015-11-154.
5. Alegria-Torres J. A., Baccarelli A., Bollati V. Epigenetics and lifestyle // *Epigenomics*. — 2011. — V. 3. — №. 3. — P. 267–277. doi: 10.2217/epi.11.22.
6. Dashwood R. H., Ho E. Dietary histone deacetylase inhibitors: from cells to mice to man // *Seminars in cancer biology*. — Academic Press, 2007. — V. 17. — №. 5. — P. 363–369. doi: 10.1016/j.semcancer.2007.04.001.
7. Prine L., MacNaughton H. Office management of early pregnancy loss // *American family physician*. — 2011. — V. 84. — №. 1. — P. 75–82.
8. Santi D., Spaggiari G., Simoni M. Sperm DNA fragmentation index as a promising predictive tool for male infertility diagnosis and treatment management—meta-analyses // *Reproductive*

9. *biomedicine online*. — 2018. — V. 37. — №. 3. — P. 315–326. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.06.023.
9. Simon L. et al. A systematic review and meta-analysis to determine the effect of sperm DNA damage on in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection outcome // *Asian journal of andrology*. — 2017. — V. 19. — №. 1. — P. 80. doi: 10.4103/1008-682X.
10. Sakkas D., Alvarez J. G. Sperm DNA fragmentation: mechanisms of origin, impact on reproductive outcome, and analysis // *Fertility and sterility*. — 2010. — V. 93. — №. 4. — P. 1027–1036. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.10.046.
11. Johnson S. L. et al. Consistent age-dependent declines in human semen quality: a systematic review and meta-analysis // *Ageing research reviews*. — 2015. — V. 19. — P. 22–33. doi: 10.1016/j.arr.2014.10.007.
12. Kleinhaus K. et al. Paternal age and spontaneous abortion // *Obstetrics & Gynecology*. — 2006. — V. 108. — №. 2. — P. 369–377. doi: 10.1097/01.AOG.0000224606.26514.3a.
13. Slama R. et al. Influence of paternal age on the risk of spontaneous abortion // *American Journal of Epidemiology*. — 2005. — V. 161. — №. 9. — P. 816–823. doi: 10.1093/aje/kwi097.
14. Selvin S., Garfinkel J. Paternal age, maternal age and birth order and the risk of a fetal loss // *Human biology*. — 1976. — P. 223–230.
15. Rogozin Д. С. Мужская фертильность: обзор литературы января-марта 2020 года // *Вестник урологии*. — 2020. — Т. 8. — №. 2. — С. 93–98. [Rogozin DS. Male fertility: literature review in January – March 2020 // *Vestnik urologii (Bulletin of urology)*. — 2020. — V. 8 – №. 2. — P. 93–98. In Russian]. doi: 10.21886/2308-6424-2020-8-2-93-98.
16. Luna M. et al. Paternal age and assisted reproductive technology outcome in ovum recipients // *Fertility and sterility*. — 2009. — V. 92. — №. 5. — P. 1772–1775. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.05.036.
17. du Fossé N. A. et al. Advanced paternal age is associated with an increased risk of spontaneous miscarriage: a systematic review and meta-analysis // *Human reproduction update*. — 2020. — V. 26. — №. 5. — P. 650–669. doi: 10.1093/humupd/dmaa010.
18. Talebi A. R. et al. Cytochemical evaluation of sperm chromatin and DNA integrity in couples with unexplained recurrent spontaneous abortions // *Andrologia*. — 2012. — V. 44. — P. 462–470. doi: 10.1111/j.1439-0272.2011.01206.x.
19. Zhang L. et al. Sperm chromatin integrity may predict future fertility for unexplained recurrent spontaneous abortion patients // *International journal of andrology*. — 2012. — V. 35. — №. 5. — P. 752–757. doi: 10.1111/j.1365-2605.2012.01276.x.
20. Hotaling J. M. et al. The relationship between isolated teratozoospermia and clinical pregnancy after in vitro fertilization with or without intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis // *Fertility and sterility*. — 2011. — V. 95. — №. 3. — P. 1141–1145. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.09.029.
21. Brahem S. et al. Semen parameters and sperm DNA fragmentation as causes of recurrent pregnancy loss // *Urology*. — 2011. — V. 78. — №. 4. — P. 792–796. doi: 10.1016/j.urolgy.2011.05.049.
22. Puscheck E. E., Jeyendran R. S. The impact of male factor on recurrent pregnancy loss // *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. — 2007. — V. 19. — №. 3. — P. 222–228. doi: 10.1097/GCO.0b013e32813e33ff0.
23. Bronson R. Role of spermatozoa in the etiology of miscarriage // *Fertility and sterility*. — 2016. — V. 105. — №. 1. — P. 47–48. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.10.016.
24. Гамидов С. И. и др. Роль мужчины в привычном невынашивании беременности у супруги // *Урология*. — 2016. — №. 1-S1. — С. 35–43. [Gamidov S.I., et al. A man's role in recurrent miscarriage in a spouse. *Urologija (Urology)*. — 2016. — №. 1-S1. — P. 35–43. In Russian].
25. Esquerré-Lamare C. et al. Sperm aneuploidy and DNA

- fragmentation in unexplained recurrent pregnancy loss: a multicenter case-control study // *Basic and clinical andrology*. — 2018. — V. 28. — №. 1. — P. 1-10. doi: 10.1186/s12610-018-0070-6.
26. Simon L. et al. Clinical significance of sperm DNA damage in assisted reproduction outcome // *Human reproduction*. — 2010. — V. 25. — №. 7. — P. 1594-1608. doi: 10.1093/humrep/deq103.
27. Garrido N. et al. Pro-oxidative and anti-oxidative imbalance in human semen and its relation with male fertility // *Asian journal of andrology*. — 2004. — V. 6. — №. 1. — P. 59-66.28.
- Agarwal A., Cho C. L., Esteves S. C. Should we evaluate and treat sperm DNA fragmentation? // *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. — 2016. — V. 28. — №. 3. — P. 164-171. doi: 10.1097/GCO.0000000000000271.
29. Twigg J. P., Irvine D. S., Aitken R. J. Oxidative damage to DNA in human spermatozoa does not preclude pronucleus formation at intracytoplasmic sperm injection // *Human reproduction (Oxford, England)*. — 1998. — V. 13. — №. 7. — P. 1864-1871. doi: 10.1093/humrep/13.7.1864.
30. Genesca A. et al. Repair of human sperm chromosome aberrations in the hamster egg // *Human genetics*. — 1992. — V. 89. — №. 2. — P. 181-186. doi: 10.1007/BF00217120.
31. Коршунов М. Н., Коршунова Е. С., Даренков С. П. Прогностическая ценность показателя ДНК-фрагментации сперматозоидов в успехе программ вспомогательных репродуктивных технологий. Эмпирическая антиоксидантная терапия в коррекции ДНК-фрагментации на фоне патологического окислительного стресса эякулята // *Экспериментальная и клиническая урология*. — 2017. — №. 3. — С. 70-77. [Korshunov M.N., Korshunova E.S., Darenkov S.P. Predictive value of DNA fragmentation index in sperm cells for the success of assisted reproductive techniques. Empirical antioxidant therapy for the correction of DNA fragmentation in the setting of pathological oxidative stress of the ejaculate // *Jeksperimental'naja i klinicheskaja urologija (Experimental and Clinical Urology)*. — 2017. — №. 3. — P. 70-77. In Russian].
32. McQueen D. B., Zhang J., Robins J. C. Sperm DNA fragmentation and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis // *Fertility and sterility*. — 2019. — V. 112. — №. 1. — P. 54-60. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.03.003.
33. Gihan M Bareh et al. Sperm deoxyribonucleic acid fragmentation assessment in normozoospermic male partners of couples with unexplained recurrent pregnancy loss: a prospective study. // *Fertil Steril*. — 2016. — V. 105. — №. 2. — P. 329-36. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.10.033.
34. Carrell D. T. et al. Sperm DNA fragmentation is increased in couples with unexplained recurrent pregnancy loss // *Archives of andrology*. — 2003. — V. 49. — №. 1. — P. 49-55. doi: 10.1080/01485010290099390.
35. Zini A. et al. Sperm DNA damage is associated with an increased risk of pregnancy loss after IVF and ICSI: systematic review and meta-analysis // *Human reproduction*. — 2008. — V. 23. — №. 12. — P. 2663-2668. doi: 10.1093/humrep/den321.
36. Zhao J. et al. Whether sperm deoxyribonucleic acid fragmentation has an effect on pregnancy and miscarriage after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis // *Fertility and sterility*. — 2014. — V. 102. — №. 4. — P. 998-1005. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.06.033.
37. Casanovas A. et al. Double-stranded sperm DNA damage is a cause of delay in embryo development and can impair implantation rates // *Fertility and sterility*. — 2019. — V. 111. — №. 4. — P. 699-707. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.11.035.
38. Pons I. et al. One abstinence day decreases sperm DNA fragmentation in 90% of selected patients // *Journal of assisted reproduction and genetics*. — 2013. — V. 30. — №. 9. — P. 1211-1218. doi: 10.1007/s10815-013-0089-8.