

# Клиническое значение «старшего отцовского возраста» в контексте мужского бесплодия и вспомогательных репродуктивных технологий

Д.С. Rogozin<sup>1,2</sup>, В.Н. Миронов<sup>1</sup>, С.В. Сергийко<sup>1</sup>, А.А. Rogozina<sup>3</sup>, О.Г. Площанская<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО Южно-уральский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Челябинск

<sup>2</sup> «ДНК-клиника», г. Челябинск

<sup>3</sup> ОГУЗ Челябинское областное патологоанатомическое бюро

**Ответственный за контакт с редакцией:** Rogozin Дмитрий Сергеевич, rogozin.dmi@gmail.com

**Актуальность.** В последние годы отмечается тенденция к повышению среднего возраста, в котором мужчина становится отцом, что делает актуальным изучение «старшего отцовского возраста» в контексте мужского бесплодия и разработки персонализированной лечебно-диагностической тактики для этой группы пациентов.

**Цель.** Обобщить литературные данные по вопросу «старшего отцовского возраста» в контексте мужского бесплодия.

**Материалы и методы.** Выполнен поиск литературы в базе Pubmed. Поисковые слова: «advanced paternal age», а также «aging» в сочетании с «male infertility».

**Результаты.** У мужчин старшей возрастной группы значительно ухудшаются показатели плодovitости, основные параметры эякулята, показатели целостности генетического материала сперматозоидов, а также снижается вероятность успеха вспомогательных репродуктивных технологий (внутриматочной инсеминации, экстракорпорального оплодотворения, интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов). Помимо этого, старший возраст отца негативно влияет на течение достигнутой беременности (повышается риск невынашивания беременности) и повышает вероятность некоторых заболеваний ребенка. При этом в литературе нет единого мнения, что считать «старшим отцовским возрастом», не выработана общепринятая тактика обследования и лечения данной группы пациентов.

**Выводы.** С учетом имеющихся научных данных об особенностях бесплодия у мужчин старшего возраста, необходимо разработать персонализированный лечебно-диагностический алгоритм для ведения данной группы пациентов.

**Ключевые слова:** Бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, мужское бесплодие, старение, старший отцовский возраст, фертильность.

**Для цитирования:** Rogozin D.S., Mironov V.N., Sergiyko S.V., Rogozina A.A., Ploschanskaya O.G. Клиническое значение «старшего отцовского возраста» в контексте мужского бесплодия и вспомогательных репродуктивных технологий. Экспериментальная и клиническая урология 2019;(4):60-66

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-4-60-66

## Value of the «advanced paternal age» in the management of male infertility and assisted reproductive technologies D.S. Rogozin<sup>1,2</sup>, V.N. Mironov<sup>1</sup>, S.V. Sergiyko<sup>1</sup>, A.A. Rogozina<sup>3</sup>, O.G. Ploschanskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup> South Ural State Medical University, Chelyabinsk;

<sup>2</sup> DNK-clinic, Chelyabinsk;

<sup>3</sup> Chelyabinsk Regional Pathological Bureau, Chelyabinsk

**Contacts:** Rogozin Dmitry Sergeevich, rogozin.dmi@gmail.com

**Actuality.** In recent years, there has been a tendency toward an increase in the average paternal age. This trend increases the relevance of studies of «advanced paternal age» in the context of male infertility and the development of personalized diagnostic and treatment tactics for this group of patients.

**Purpose.** To review the literature on the «advanced paternal age» topic.

**Materials and Methods.** Literature search in the PUBMED database was performed. Keywords were: «advanced paternal age» or «aging» and «male infertility».

**Results.** Advanced paternal age negatively influences fertility, the main parameters of the ejaculate, the integrity of the sperm genetic material and the success rate of assisted reproductive technologies (intrauterine insemination, in vitro fertilization, intracytoplasmic sperm injection). In addition, the older age of the father negatively affects the course of the pregnancy (the risk of miscarriage increases) and increases the rate of some diseases of the progeny. At the same time, there is no consensus in the literature on what to consider «advanced paternal age». Generally accepted tactics of investigating and treatment of this group of patients have not been developed. The purpose of this review is to summarize the literature on the issue of «advanced paternal age» in the context of male infertility.

**Conclusions.** Contemporary scientific knowledge on the topic enforces us to determine personalized management algorithm for the infertile men with advanced age.

**Key words:** Infertility, assisted reproductive technologies, male infertility, aging, advanced paternal age, fertility.

**For citation:** Rogozin D.S., Mironov V.N., Sergiyko S.V., Rogozina A.A., Ploschanskaya O.G. Value of the «advanced paternal age» in the management of male infertility and assisted reproductive technologies. Experimental and clinical urology 2019;(4):60-66

В современном обществе существует и с каждым десятилетием становится все более выраженной тенденция к «отсроченному отцовству» – мужчины более склонны обзаводиться потомством в зрелом возрасте. Это связывают с увеличением продолжительности жизни, желанием сначала обрести финансовую стабильность, а также большой частотой разводов и, как следствие – поздних повторных браков.

Данный факт подтверждается результатами эпидемиологических исследований, в которых отмечается повышение частоты отцовства в возрасте старше 35 лет и параллельное снижение данного показателя среди мужчин 25-29 лет [1]. Средний возраст отца в США за период с 1972 по 2015 повысился с 27,4 до 30,9 лет [2]. Описанная тенденция повышает актуальность изучения «старшего отцовского возраста» в контексте мужского бесплодия и разработки персонализированной лечебно-диагностической тактики для мужчин старшего возраста. В последующие десятилетия можно ожидать появления все большего количества мужчин старше 50 и даже 60 лет, желающих получить медицинскую помощь по поводу проблем с фертильностью.

Мужчина сохраняет шансы стать отцом в любом возрасте. Если у женщин после 40 лет происходит стремительное снижение овариального резерва, резко снижающее перспективы деторождения, то у мужчин сперматозоиды в эякуляте остаются до самых преклонных лет. Согласно данным литературы, самый старший мужчина, сумевший стать отцом, был 94-летним [3].

Традиционно главным фактором успешного достижения и завершения беременности считался и считается возраст матери. Эффект старшего возраста отца изучен гораздо меньше. Хотя во многих исследованиях было показано повышение с возрастом вероятности бесплодия, патологических исходов беременности и врожденных болезней. Очевидно, что у мужчин старшего возраста более вероятны другие причины и патогенетические факторы, приводящие к бесплодию. Они нуждаются в особой лечебно-диагностической тактике. Однако на данный момент рекомендаций о тактике у данной группы пациентов не выработано. Не существует даже единого мнения о том, что считать «старшим возрастом» (у мужчин) для зачатия.

В настоящем обзоре мы обобщили литературные данные по вопросу «старшего отцовского возраста» (advanced paternal age) в контексте мужского бесплодия.

### ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА НА ПОКАЗАТЕЛИ ФЕРТИЛЬНОСТИ

У мужчин старшей возрастной группы значительно повышается время, необходимое для достижения беременности [4]. У мужчин старше 40 лет по сравнению с мужчинами младше 30 лет вероятность наступления беременности у партнерши в течение 1 года на 30% меньше [5]. Эти же авторы отмечают, что если сравнить между собой муж-

чин младше 25 и старше 45 лет, то оказывается, что время до наступления беременности у старшей группы повышается в 5 раз. В течение 6 месяцев попыток зачать ребенка среди мужчин младше 25 лет беременность наступила в 76,8% случаев, а среди мужчин старше 45 лет – в 52,9% случаев [5]. Данные факты можно объяснить тем, что с повышением возраста мужчины снижается вероятность наступления беременности при половых контактах в дни овуляции половых партнерш [6].

Помимо вероятности зачатия возраст мужчины оказывает влияние и на течение беременности и вероятность ее успешного завершения. Так, в нескольких публикациях отмечается повышение вероятности невынашивания беременности при старшем возрасте отца. Вероятность выкидыша в 1,3 раза выше, если отец старше 35 лет, причем это наиболее выражено в 1 триместре беременности [7], что, вероятно, связано с повышением фрагментации ДНК сперматозоидов. По мнению de la Rochebrochard E. и Thonneau, возраст отца не оказывает значимого влияния на риск невынашивания, если возраст матери менее 30 лет. Однако, если она старше 30 и, особенно 35 лет, возраст отца приобретает важное значение, резко повышая частоту невынашивания беременности (рис. 1) [8].

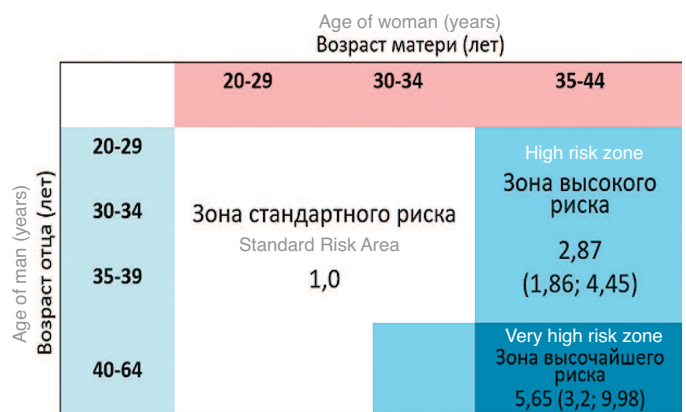


Рис. 1. Зависимость риска невынашивания беременности от возраста родителей. Представлены результаты логистического регрессионного анализа: отношение шансов (odds ratio) и доверительный интервал (95%) [8].  
Fig. 1. Relation of parental age and miscarriage rate. Results of logistic regression analysis: odds ratio and confidence interval (95%) [8].

Риск преждевременных родов от мужчины старшего отцовского возраста не повышается [9]. Однако при этом значимо повышается риск мертворождения, который находится на минимальных значениях в возрасте 30 лет, существенно повышаясь после 50 лет [9]. Авторы отмечают, что влияние возраста отца на риск мертворождения во много раз менее выражено, чем влияние возраста матери [10].

### ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА НА ПАРАМЕТРЫ ЭЯКУЛЯТА

Изучение параметров эякулята у мужчин разных возрастных групп – самый распространенный (наиболее технически простой и объективный) способ изучения

влияния АРА на фертильность. Рассмотрим, как меняются с возрастом базовые показатели спермограммы. Наиболее значимым источником по этому вопросу на данный момент является систематический обзор и метаанализ, выполненный Johnson S. и соавторами в 2015 г. [11], основные результаты которого представлены на рис. 2.

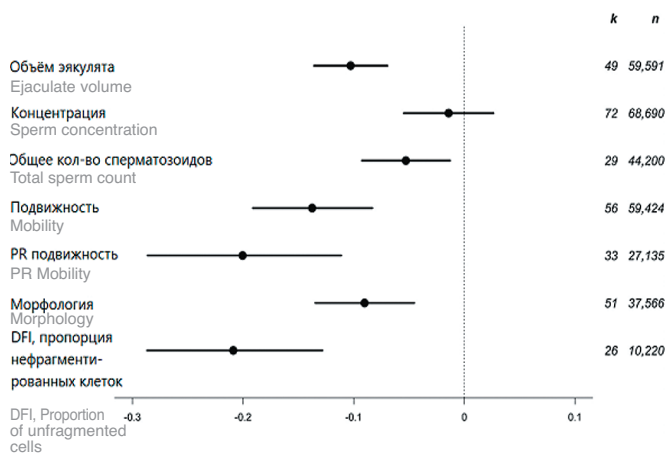


Рис. 2. Зависимость параметров эякулята от возраста мужчины. Представлены общие средние значения по данным метаанализа и доверительные интервалы (95%). k – количество анализированных исследований, n – суммарное количество субъектов, вошедших в исследования [11].

Fig. 2. Relation of paternal age and sperm parameters. Means and confidence intervals from meta-analysis. k – number of studies, n – number of patients [11].

Согласно большинству исследований, концентрация сперматозоидов в эякуляте в старшем возрасте значимо не меняется [11]. Иная картина наблюдается в отношении прогрессивной подвижности сперматозоидов. Большинство авторов отмечают существенное снижение данного показателя у мужчин старшего возраста, подчеркивая, что прогрессивная подвижность – наиболее подверженный возрастным изменениям показатель [11]. Одной из причин данных отличий авторы называют заболевания предстательной железы, которая встречается тем чаще, чем старше мужчина, а также патологию придатков яичка, чаще встречающуюся у мужчин старшей возрастной группы [12].

Не так очевиден вопрос о влиянии возраста на морфологию сперматозоидов. Большинство авторов отмечают значимое снижение пропорции морфологически нормальных сперматозоидов у мужчин старшего возраста [11]. Однако часть исследователей не обнаруживает подобных возрастных изменений [13]. Эти различия связаны, вероятно, с отсутствием единого дизайна исследований. Представляет интерес анализ того, какие именно морфологические нарушения накапливаются с возрастом. В исследовании A. Jung и соавторов было установлено, что с возрастом значимо растет патология хвостов сперматозоидов, тогда как другие показатели существенно не меняются [14]. В этом случае авторы также связывают свои находки с возрастным повышением частоты и выраженности изменений в

придатках яичек [15]. Также возрастная патология «добавочных половых желез», под которыми принято понимать предстательную железу, придатки яичек и семенные пузырьки, ответственна за изменения количества эякулята и его жидкостных характеристик. Общий объем эякулята с возрастом снижается [11], что может быть связано с возрастной дисфункцией семенных пузырьков, секретирующих более половины объема спермы [16], а также с возрастными патологическими изменениями простаты [12].

Помимо базовых параметров спермограммы в последние годы в рутинную практику клиник репродукции вошли несколько дополнительных функциональных исследований качества эякулята, результаты которых могут влиять на выбор тактики лечения, планирование процедур вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), выбор метода оплодотворения при ВРТ. К ним относятся тест на концентрацию активных форм кислорода в эякуляте (АФК-тест), исследование концентрации фруктозы, определение индекса фрагментации ДНК сперматозоидов (DFI). Количество публикаций, изучавших влияние возраста мужчины на функциональные пробы спермы невелико. Так, ранее было показано нарастание оксидативного стресса в эякуляте с возрастом мужчины [17]. Концентрация фруктозы, напротив, снижается, что авторы связывают с патологией семенных пузырьков [14].

В последние годы в рутинную практику клиник репродукции входят тесты DFI, под которыми понимают процент поврежденных цепочек ДНК в хроматине сперматозоидов. Данный показатель не всегда коррелирует с показателями спермограммы и может быть самостоятельной причиной бесплодия, невынашивания беременности и неудач процедур ВРТ. Более того, сейчас DFI рассматривается, как наиболее важный фактор прогноза успеха процедур ВРТ со стороны мужчины [18]. Большинство исследователей утверждает, что DFI повышается с возрастом мужчины [11,19], в связи с чем некоторые авторы рекомендуют включать данный тест в перечень обязательных при обследовании по поводу бесплодия мужчины старшего возраста.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Помимо перспектив достижения естественной беременности, возраст отца оказывает влияние и на результаты процедур ВРТ, хотя, результаты разных исследовательских коллективов очень противоречивы. В отношении внутриматочной инсеминации (ВМИ) часть авторов утверждает, что вероятность успеха ВМИ не меняется в зависимости от возраста мужчины [20]. В то же время другие авторы показали снижение вероятности успеха ВМИ при старшем отцовском возрасте [21]. В исследовании S. Belloc и соавт. было показано, что ве-

роятность успеха ВМИ снижается с 12,3% (за одну процедуру) у мужчин младше 30 лет до 9,3% после 45 лет. Также авторы показали, что повышается вероятность невынашивания наступившей беременности с 13,7% у мужчин младше 30 лет до 32,4% – после 45 лет [21].

Достаточно подробно освещено в литературе влияние старшего возраста мужчины на результаты процедур экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ИКСИ), однако данные весьма разнородны и противоречивы. Вероятность фертилизации (оплодотворения яйцеклетки) по данным большинства авторов не зависит от возраста отца [13], однако, нами встречены публикации, которые все-таки отмечают снижение вероятности фертилизации [22]. При этом один из наиболее важных показателей – вероятность наступления беременности не меняется при старшем возрасте отца ни при традиционном ЭКО [13], ни при выполнении ИКСИ [23]. E. de La Rochebrochard и соавт. сообщают, что вероятность наступления беременности при ЭКО становится меньше в 1,5 раза после 30 лет, а в дальнейшем – существенно не меняется. Авторы замечают, что важнейшим параметром для достижения и вынашивания беременности является возраст матери. При возрасте матери менее 30 лет возраст отца по данным авторов перестает иметь клиническое значение [24].

Самый главный параметр, характеризующий эффективность программ ВРТ – вероятность рождения живого ребенка. По данным наиболее крупного исследования, где на материале 4887 циклов ЭКО/ИКСИ с использованием донорских яйцеклеток (что исключает влияние возраста матери) было показано, что возраст отца не влияет на вероятность рождения живого ребенка [23]. Однако в другой масштабной работе, где также анализировались результаты ЭКО с использованием донорских яйцеклеток, было показано существенное снижение вероятности рождения живого ребенка при возрасте отца старше 50 лет с 56 до 41% [25].

Таким образом, можно заключить, что данные о влиянии старшего возраста отца на результаты ВРТ противоречивы и во многом зависят от дизайна исследований.

## ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА ОТЦА НА ЗДОРОВЬЕ РЕБЕНКА

Можно считать доказанным фактом, что возраст отца влияет не только на вероятность зачатия и исходы беременности, но и на здоровье родившегося ребенка. Наиболее авторитетным источником в этом вопросе можно считать недавний систематический обзор и метаанализ N. Oldereid и соавт., в котором они обобщили результаты всех (более 14 тысяч) публикаций по данному вопросу [9]. Согласно данному обзору, при старшем воз-

расте отца незначительно повышается общая смертность детей в возрасте от 5 лет от разных причин, а также повышается в целом риск врожденных пороков у детей. Традиционно противоречивым вопросом является связь риска хромосомных аномалий с возрастом родителей. В метаанализе отмечается незначительная корреляция возраста отца с частотой синдрома Дауна. Однако в литературе можно встретить публикации, сообщающие о том, что риск синдрома Дауна не ассоциирован с возрастом отца [26]. Что касается синдрома Кляйнфельтера, то его риск с возрастом отца повышается, хотя по этому вопросу информации обнаружено значительно меньше [27].

В отношении других заболеваний установлено, что с возрастом отца у детей повышается риск ахондроплазии [28], синдрома Аперта [29] и острого лимфобластного лейкоза [9]. Наиболее доказанным вопросом можно считать влияние возраста отца на риск психиатрических заболеваний потомства, таких, как аутизм и шизофрения [9]. Риск шизофрении минимален при возрасте отца 25-29 лет. Что интересно – он на 5% выше в группе 20-24 года (OR-1,08) и на 10% выше в группе старше 30 лет. Относительный риск шизофрении в случае, когда отец старше 50 лет – выше в 1,66 раз [30].

## ЧТО СЧИТАТЬ СТАРШИМ ОТЦОВСКИМ ВОЗРАСТОМ?

Несмотря на наличие многочисленных публикаций, рассматривающих влияние «старшего отцовского возраста» на фертильность, до сих пор нет единого мнения, что считать «старшим отцовским возрастом». Одним из подходов является проведение параллели с естественными процессами биологического старения. В геронтологических популяционных исследованиях ключевым параметром, характеризующим старение, является *ассоциированная с возрастом смертность*. По данным крупного американского популяционного исследования в 1998 году вероятность умереть в течение следующего года жизни (от любых причин) начинала повышаться с возраста 30 лет и преодолевала рубеж в 1% после 55 лет [31].

Старший возраст матери является более четко определенным понятием. Международные ассоциации акушеров-гинекологов считают таковым возраст старше 35 лет [32]. В связи с этим распространенной позицией в отношении АРА является такой же возраст мужчин, несмотря на большое отличие процессов старения репродуктивных систем мужчин и женщин. Так, Российская ассоциация репродукции человека рекомендует данную отсечку возраста как максимальный возраст для доноров спермы [33]. Между тем, Американское общество репродуктивной медицины (ASRM) считает, что доноры спермы должны быть моложе 40 лет [34]. Разные доводы в пользу той или иной точки зрения отражены в таблице 1. ■



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на большое количество накопленных научных данных, на сегодняшний день не существует общепринятого подхода, особой тактики обследования и лечения в отношении мужчин старшего возраста с бесплодием. Из разрозненных источников и упомянутых выше исследований можно выделить несколько основных положений, которые можно внедрять в практику, а также положений, которые требуют дальнейшего изучения.

1. *Генетическое консультирование* – на данный момент не существует специальных протоколов мониторинга генетических заболеваний при АРА. Текущим стандартом является пренатальное исследование всех беременных женщин на сроке до 16 недель [40]. При этом в случае АРА пара должна быть информирована относительно ограничений данного обследования, которое в основном направлено на диагностику анеуплоидий, таких как синдром Дауна и не способно выявлять синдромы, связанные со старшим возрастом отца.

2. *Вспомогательные репродуктивные технологии* – хотя это положение и не отражено в клинических рекомендациях, большинство репродуктологов склонно расширять показания к процедурам ВРТ в случае бесплодия у супружеских пар старшего возраста. Даже если лечение мужчины в течение 6 или более месяцев

даст положительный эффект, снижение овариального резерва партнерши нивелирует эту пользу. Кроме того, указанные выше работы показали, что результаты ВРТ ухудшаются вследствие старшего возраста в меньшей степени, чем перспективы естественного зачатия.

3. *Предимплантационное генетическое тестирование*. В рамках программ ЭКО/ИКСИ возможно проведение генетического тестирования эмбриона на предмет анеуплоидий и моногенных заболеваний, связанных со старшим возрастом отца. ASRM, не внося это в свои официальные рекомендации, говорит о возможности предимплантационного тестирования при возрасте мужчины старше 50 лет [38].

4. *Оценка индекса фрагментации ДНК и лечение, направленное его на снижение* – учитывая доказанный факт возрастного повышения DFI, обоснованной можно считать рекомендацию измерять DFI всем мужчинам старше 40 лет [11]. При обнаружении повышенного DFI разработан ряд методик, позволяющих снизить фрагментацию ДНК [41,42,43] и улучшить тем самым репродуктивные исходы.

Все вышеперечисленное является основанием для того, чтобы считать бесплодных мужчин старшего возраста отдельной группой, нуждающейся в разработке особого лечебно-диагностического подхода, основанного на новых клинических исследованиях, призванных прояснить поставленные выше вопросы. ■

**Таблица 1. Предлагаемые в литературе варианты «старшего возраста отца»**  
Table 1. Variants of the «older father» proposed in the literature

|        |  |  |
|--------|--|--|
| 30 лет | National Center for Health Statistics [31] | С этого возраста начинает повышаться «Возраст-ассоциированная смертность»<br>From this age, «Age-Associated Mortality» begins to rise  |
| 35 лет | РАРЧ [33]                                  | Соответствует «Старшему возрасту матери»; предельный возраст для доноров спермы в России<br>Corresponds to the «Older Age of Mother»; age limit for sperm donors in Russia                     |
|        | Stone, 2013 [35]                           | После этого возраста каждый год начинает снижаться общее количество сперматозоидов на 2%<br>After this age, the total sperm count begins to decrease by 2% every year                          |
| 40 лет | ASRM [34]                                  | Предельный возраст для доноров спермы в США<br>U.S. sperm donor age limit  |
|        | Campos, 2008 [36]                          | После этого возраста начинают клинически значимо ухудшаться результаты ВРТ<br>After this age, ART results are clinically significantly worse   |
|        | Stone, 2013 [35]                           | После этого возраста каждый год начинает снижаться концентрация и морфология сперматозоидов на 0,8%<br>After this age, sperm concentration and morphology begin to decrease by 0.8% every year |
| 45 лет | Stone, 2013 [35]                           | После этого возраста каждый год начинает снижаться прогрессивная подвижность сперматозоидов на 0,8%<br>After this age, progressive sperm motility begins to decline by 0.8% every year         |
|        | Pasqualotto, 2005 [37]                     | После этого возраста значимо снижается морфология сперматозоидов<br>After this age, sperm morphology is significantly reduced  |
|        | Cito, 2019 [22]                            | После этого возраста начинают клинически значимо ухудшаться результаты ВРТ<br>After this age, ART results are clinically significantly worse   |
| 50 лет | ASRM [38]                                  | Возраст, после которого рекомендовано проведение предимплантационного генетического тестирования при ЭКО<br>Age after which preimplantation genetic testing for IVF is recommended             |
|        | Paoli, 2019 [19]                           | Появляются статистически значимые отличия в базовых параметрах спермограммы<br>Statistically significant differences appear in the basic parameters of the spermogram                          |
| 55 лет | National Center for Health Statistics [31] | С этого возраста «возраст-ассоциированная смертность» превышает порог в 1%<br>From this age, «age-associated mortality» exceeds the threshold of 1%  |
|        | Levitas, 2007 [39]                         | Значимо ухудшаются все базовые параметры спермограммы<br>Significantly worsen all the basic parameters of the spermogram   |

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, Driscoll AK, Mathews TJ. Births: Final Data for 2015. *Natl Vital Stat Rep* 2017;66(1):1.
2. Khandwala YS, Zhang CA, Lu Y, Eisenberg ML. The age of fathers in the USA is rising: An analysis of 168 867 480 births from 1972 to 2015. *Hum Reprod* 2017;32(10):2110–6. doi:10.1093/humrep/dex267
3. Seymour FI, Duffy C, Koerner A. A case of authenticated fertility in a man, aged 94. *J Am Med Assoc* 1935;105(18):1423–4. doi:10.1001/jama.1935.92760440002009a
4. Ford WC, North K, Taylor H, Farrow a, Hull MG, Golding J. Increasing paternal age is associated with delayed conception in a large population of fertile couples: evidence for declining fecundity in older men. The ALSPAC Study Team (Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood). *Hum Reprod* 2000;15(8):1703–8. doi:10.1093/humrep/15.8.1703
5. Hassan MAM, Killick SR. Effect of male age on fertility: evidence for the decline in male fertility with increasing age. *Fertil Steril* 2003;79 Suppl 3:1520–7.
6. Dunson DB, Colombo B, Baird DD. Changes with age in the level and duration of fertility in the menstrual cycle. *Hum Reprod* 2002;17(5):1399–403. doi:10.1093/humrep/17.5.1399
7. Slama R, Bouyer J, Windham G, Fenster L, Werwatz A, Swan SH. Influence of paternal age on the risk of spontaneous abortion. *Am J Epidemiol* 2005;161(9):816–23. doi:10.1093/aje/kwi097
8. de la Rochebrochard E, Thonneau P. Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage; results of a multicentre European study. *Hum Reprod* 2002;17(6):1649–56. doi:10.1093/humrep/17.6.1649
9. Oldereid NB, Wennerholm U-B, Pinborg A, Loft A, Laivuori H, Petzold M, et al. The effect of paternal factors on perinatal and paediatric outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2018;24(3):320–89. doi:10.1093/humupd/dmy005
10. Mayo JA, Lu Y, Stevenson DK, Shaw GM, Eisenberg ML. Parental age and stillbirth: a population-based cohort of nearly 10 million California deliveries from 1991 to 2011. *Ann Epidemiol* 2019;31:32–37.e2. doi:10.1016/j.annepidem.2018.12.001
11. Johnson SL, Dunleavy J, Gemmell NJ, Nakagawa S. Consistent age-dependent declines in human semen quality: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2015;19:22–33. doi:10.1016/j.arr.2014.10.007
12. Ausmees K, Korrovits P, Timberg G, Punab M, Mändar R. Decline of seminal parameters in middle-aged males is associated with lower urinary tract symptoms, prostate enlargement and bladder outlet obstruction. *Int Braz J Urol* 2013;39(5):727–40. doi:10.1590/S1677-5538.IBJU.2013.05.16
13. Paulson RJ, Milligan RC, Sokol RZ. The lack of influence of age on male fertility. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(5):818–22; discussion 822–4. doi:10.1067/mob.2001.113852
14. Jung A, Schuppe H-C, Schill W-B. Comparison of semen quality in older and younger men attending an andrology clinic. *Andrologia* 2002;34(2):116–22. doi:10.1046/j.0303-4569.2001.00487.x
15. Haidl G, Badura B, Hinsch KD, Ghyczy M, Gareiss J, Schill WB. Disturbances of sperm flagella due to failure of epididymal maturation and their possible relationship to phospholipids. *Hum Reprod* 1993;8(7):1070–3. doi:10.1093/oxfordjournals.humrep.a138194
16. Rolf C, Behre HM, Nieschlag E. Reproductive parameters of older compared to younger men of infertile couples. *Int J Androl* 1996;19(3):135–42. doi:10.1111/j.1365-2605.1996.tb00451.x
17. Cocuzza M, Athayde KS, Agarwal A, Sharma R, Pagani R, Lucon AM, et al. Age-related increase of reactive oxygen species in neat semen in healthy fertile men. *Urology* 2008;71(3):490–4. doi:10.1016/j.urolgy.2007.11.041
18. Borges E, Zanetti BF, Setti AS, Braga DP de AF, Provenza RR, Iaconelli A. Sperm DNA fragmentation is correlated with poor embryo development, lower implantation rate, and higher miscarriage rate in reproductive cycles of non-male factor infertility. *Fertil Steril* 2019;112(3):483–90. doi:10.1016/j.fertnstert.2019.04.029
19. Paoli D, Pecora G, Pallotti F, Faja F, Pelloni M, Lenzi A, et al. Cytological and molecular aspects of the ageing sperm. *Hum Reprod* 2019;34(2):218–27. doi:10.1093/humrep/dey357
20. Bellver J, Garrido N, Remohí J, Pellicer A, Meseguer M. Influence of paternal age on assisted reproduction outcome. *Reprod Biomed Online* 2008;17(5):595–604. doi:10.1016/s1472-6483(10)60305-7
21. Belloc S, Cohen-Bacrie P, Benkhalifa M, Cohen-Bacrie M, De Mouzon J, Hazout A, et al. Effect of maternal and paternal age on pregnancy and miscarriage rates after intrauterine insemination. *Reprod Biomed Online* 2008;17(3):392–7. doi:10.1016/s1472-6483(10)60223-4
22. Cito G, Coccia ME, Picone R, Cocci A, Russo GI, Garaffa G, et al. Impact of advanced paternal age on the intracytoplasmic sperm injection (ICSI) outcomes in donor egg cycles. *Transl Androl Urol* 2019;8(Suppl 1):S22–30. doi:10.21037/tau.2018.12.13
23. Beguería R, García D, Obradors A, Poisot F, Vassena R, Vernaev V. Paternal age and assisted reproductive outcomes in ICSI donor oocytes: is there an effect of older fathers? *Hum Reprod* 2014;29(10):2114–22. doi:10.1093/humrep/deu189
24. de La Rochebrochard E, de Mouzon J, Thépot F, Thonneau P, French National IVF Registry (FIVNAT) Association. Fathers over 40 and increased failure to conceive: the lessons of in vitro fertilization in France. *Fertil Steril* 2006;85(5):1420–4. doi:10.1016/j.fertnstert.2005.11.040
25. Frattarelli JL, Miller KA, Miller BT, Elkind-Hirsch K, Scott RT. Male age negatively impacts embryo development and reproductive outcome in donor oocyte assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2008;90(1):97–103. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.06.009
26. Corona-Rivera JR, Martínez-Macías FJ, Bobadilla-Morales L, Corona-Rivera A, Peña-Padilla C, Rios-Flores IM, et al. Prevalence and risk factors for Down syndrome: A hospital-based single-center study in Western Mexico. *Am J Med Genet A* 2019;179(3):435–41. doi:10.1002/ajmg.a.61044
27. De Souza E, Morris JK, EUROCAT Working Group. Case-control analysis of paternal age and trisomic anomalies. *Arch Dis Child* 2010;95(11):893–7. doi:10.1136/adc.2009.176438
28. Lian ZH, Zack MM, Erickson JD. Paternal age and the occurrence of birth defects. *Am J Hum Genet* 1986;39(5):648–60.
29. Risch N, Reich EW, Wishnick MM, McCarthy JG. Spontaneous mutation and parental age in humans. *Am J Hum Genet* 1987;41(2):218–48.
30. Miller B, Messias E, Miettunen J, Alaräisänen A, Järvelin M-R, Koponen H, et al. Meta-analysis of paternal age and schizophrenia risk

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- in male versus female offspring. *Schizophr Bull* 2011;37(5):1039–47. doi:10.1093/schbul/sbq011
31. National Center for Health Statistics. U.S. decennial life tables for 1989–91, vol. 1, no. 3. Some trends and comparisons of United States life table data: 1990–1991. Hyattsville, MD; 1999.
32. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Female age-related fertility decline: Cmmittee Opinion No. 589. *Fertil Steril* 2014;101(3):633–4. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.12.032
33. Корсак ВС, Вахарловский ВГ, Исакова ЭВ, Каменецкий БА, Каменецкая ЮК. Внутриматочная искусственная инсеминация. Донорство спермы.: Методические рекомендации. Санкт-Петербург: ООО «Издательство Н-Л»; 2002. [Korsak VS, Vaharlovskij VG, Isakova EV, Kameneckij BA, Kameneckaya YUK. Vnutrimatohnaya iskusstvennaya inseminaciya. Donorstvo spermy.: Metodicheskie rekomendacii. Sankt-Peterburg: ООО «Izdatel'stvo N-L»; 2002. (In Russian)].
34. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine, Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology. Recommendations for gamete and embryo donation: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013;99(1):47–62. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.09.037
35. Stone BA, Alex A, Werlin LB, Marrs RP. Age thresholds for changes in semen parameters in men. *Fertil Steril* 2013;100(4):952–8. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.05.046
36. Campos I, Gómez E, Fernández-Valencia AL, Landeras J, González R, Coy P, et al. Effects of men and recipients' age on the reproductive outcome of an oocyte donation program. *J Assist Reprod Genet* 2008;25(9–10):445–52. doi:10.1007/s10815-008-9255-9
37. Pasqualotto FF, Sobreiro BP, Hallak J, Pasqualotto EB, Lucon AM. Sperm concentration and normal sperm morphology decrease and follicle-stimulating hormone level increases with age. *BJU Int* 2005;96(7):1087–91. doi:10.1111/j.1464-410X.2005.05806.x
38. Penzias A, Bendikson K, Butts S, Coutifaris C, Falcone T, Fossum G, et al. The use of preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A): a committee opinion. *Fertil Steril* 2018;109(3):429–36. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.01.002
39. Levitas E, Lunenfeld E, Weisz N, Friger M, Potashnik G. Relationship between age and semen parameters in men with normal sperm concentration: analysis of 6022 semen samples. *Andrologia* 2007;39(2):45–50. doi:10.1111/j.1439-0272.2007.00761.x
40. Committee Opinion No.682: Microarrays and Next-Generation Sequencing Technology: The Use of Advanced Genetic Diagnostic Tools in Obstetrics and Gynecology. *Obstet Gynecol* 2016;128(6):e262–8. doi:10.1097/AOG.0000000000001817
41. Гамидов СИ, Овчинников РИ, Попова АЮ, Голубева ОН, Ушакова ИВ. Роль мужчины в привычном невынашивании беременности у супруги. *Урология* 2016;(1-S1):35–43. [Gamidov SI, Ovchinnikov RI, Popova AYU, Golubeva ON, Ushakova IV. Rol' muzhchiny v privychnom nevynashivanii beremennosti u suprugy. *Urologiya* 2016;(1-S1):35–43. (In Russian)]
42. Виноградов ИВ, Виноградова ЛМ, Базанов ПА, Юткин ЕВ. Лечение мужского бесплодия, обусловленного высокой степенью фрагментации ДНК сперматозоидов. *Проблемы репродукции* 2014;20(3):67–72. [Vinogradov IV, Vinogradova LM, Bazanov PA, YUtkin EV. Lechenie muzhskogo besplodiya, obuslovlennogo vysokoj stepen'yu fragmentacii DNK spermatozoidov. *Problemy reprodukcii* 2014;20(3):67–72. (In Russian)]
43. Коршунов МН, Коршунова ЕС, Даренков СП. 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):70–7. [Korshunov MN, Korshunova ES, Darenkov SP. Prognosticheskaya cennost' pokazatelya DNK-fragmentacii spermatozoidov v uspekhe programm vspomogatel'nyh reproductivnyh tekhnologij. Empiricheskaya antioksidantnaya terapiya v korrekcii DNK-fragmentacii na fone patologicheskogo okislitel'nogo stressa eyakulyata. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya* 2017;(3):70–7. (In Russian)].

## Сведения об авторах:

Рогозин Д.С. – к.м.н., доцент кафедры общей и детской хирургии ФГБОУ ВО ЮУТМУ, rogozin.dmi@gmail.com, AuthorID 656768  
Rogozin D.S. – PhD, Assistant professor, Department of General and Pediatric Surgery, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, rogozin.dmi@gmail.com, ID RSCI – 656768, ORCID 0000-0002-6199-2141

Миронов В.Н. – д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО ЮУТМУ, mirurology@mail.ru, AuthorID 858834  
Mironov V.N. – Dr. Sc., Professor, Department of Faculty Surgery, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, mirurology@mail.ru, ID RSCI – 858834, ORCID ID 0000-0001-8939-850X

Сергийко С.В. – д.м.н., доцент, зав. кафедрой общей и детской хирургии ФГБОУ ВО ЮУТМУ, ssv\_1964@mail.ru, AuthorID 653908  
Sergiyko S.V. – Dr. Sc., Head of the Department of General and Pediatric Surgery, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, ssv\_1964@mail.ru, ID RSCI – 653908, ORCID 0000-0001-6694-9030

Рогозина А.А. – врач-патологоанатом ОГУЗ ЧОПАБ, rogozinaa@yandex.ru, AuthorID 849239  
Rogozina A.A. – MD, Pathologist, Chelyabinsk Regional Pathological Bureau, Chelyabinsk, rogozinaa@yandex.ru, ORCID 0000-0003-2112-3862

Плоцанская О.Г. – к.б.н., врач-генетик ООО «ДНК-клиника», ploschanskaya@mail.ru  
Ploschanskaya O.G. – PhD, Geneticist, DNK-clinic, Chelyabinsk, ploschanskaya@mail.ru, ORCID 0000-0001-8110-3754

## Вклад авторов:

Рогозин Д.С. – поиск литературных источников, написание текста статьи, 35%;  
Миронов В.Н. – научное руководство, редактирование статьи, 25%;  
Сергийко С.В. – научное руководство, редактирование статьи, 10%;  
Рогозина А.А. – поиск и обработка источников, написание текста статьи, 20%;  
Плоцанская О.Г. – редактирование статьи, 10%

## Authors' contributions:

Rogozin D.S. – literature search, writing of the paper, 35%;  
Mironov V.N. – scientific mentorship, paper editing, 25 %;  
Sergiyko S.V. – scientific mentorship, paper editing, 10 %;  
Rogozina A.A. – literature search, writing of the paper, 20%;  
Ploschanskaya O.G. – paper editing, 10 %

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
*Conflict of interest.* The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование:** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
*Financing.* The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 25.09.19  
*Received:* 25.09.19

**Принята к публикации:** 17.10.19  
*Accepted for publication:* 17.10.19



# Я = АЛЬФА. И СИЛА МОЯ ВНУТРИ

АЛЬФА – современный комплекс с уникальным составом активных натуральных компонентов в удобной упаковке, эффективно и безопасно повышающий уровень тестостерона у мужчин.



На фоне курсового приема комплекса «Альфа» наблюдалось:

- ✓ Повышение уровня общего тестостерона у 74,7% обследованных мужчин
- ✓ Уменьшение симптомов андрогенного дефицита у 95,4% мужчин!
- ✓ Повышение либидо отметили 36,7%, а улучшение качества эрекции - 88,5% мужчин

В ходе лечения, у пациентов не было зарегистрировано каких-либо нежелательных или побочных эффектов.

**«Результаты проведённого исследования, позволяют рекомендовать «Альфа» в комплексной терапии пациентов с умеренными и особенно начальными проявлениями андрогенодефицита.»**

Ефремов Е.А., Коршунов М.Н., Золотухин О.В., Мадыкин Ю.Ю., Красняк С.С.

Оценка эффективности и безопасности применения комбинированного препарата «Альфа» в условиях рутинной клинической практики у мужчин с симптомами гипогонадизма: 3-месячное наблюдательное исследование.

**SHPHARMA**  
source of healing

Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.88.003.E.001916.05.18 от 07.05.2018

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ