

*И.Е. Воробцова, М.Д. Канаева, А.В. Семенов, М.В. Доброгорская*

## **Возраст родителей при зачатии и риск канцерогенеза у детей**

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий  
имени академика А.М. Гранова» Минздрава России,  
Санкт-Петербург

**В обзоре представлены результаты работ, в основном зарубежных, о влиянии возраста родителей к моменту зачатия на возникновение опухолей у потомства в детском и взрослом возрасте. Несмотря на то, что по ряду нозологий данные достаточно противоречивы, в целом можно заключить, что пожилой возраст родителей является фактором канцерогенного риска для потомства. В большей степени это относится к позднему отцовству, что обусловлено характером гаметогенеза у мужчин, продолжающегося, в отличие от женщин, в течение всей жизни. В результате сперматозоиды накапливают большее количество потенциально канцерогенных нарушений (мутации, эпигенетические изменения, особенности теломер), передаваемых потомству. Описаны общепринятые дизайны исследований (случай-контроль, популяционно-когортные), источники персональной информации (Раковые Регистры, Регистры Родов, интервьюирование), используемые параметры оценки эффекта возраста родителей (средний возраст родителей в основной и контрольной группах, отношение шансов – OR, относительный риск – RR). Обсуждены возможные причины противоречивости результатов разных работ. Описан ряд неожиданных феноменов (увеличение риска лейкозов у взрослых детей пожилых отцов, где на момент рождения у них не было старших братьев и сестер, протективный эффект пожилого возраста родителей при некоторых видах опухолей), требующих дальнейшего изучения.**

**Ключевые слова:** возраст родителей, дети, риск канцерогенеза, генетические механизмы

Как свидетельствуют клинико-эпидемиологические данные разных стран, средний возраст родителей при зачатии детей со временем устойчиво увеличивается. Так, в США в 1970 году возраст первородящих матерей составлял в среднем 21,4 года, в 2012 – 25,8 лет, а доля женщин, родивших первенца в возрасте 35 лет и старше за этот период увеличилась в 9 раз. Та же тенденция отмечается и в отношении возраста отцов. Количество детей от отцов в возрасте

35-39 лет в США увеличилось с 1980 по 2009 г. на 50% [45].

Показано, что позднее отцовство ассоциировано с повышенной частотой некоторых так называемых «health effects» у потомства: моногенных нарушений [46], выкидышей и мёртворождений [41], новорождённых детей низкого веса [40]. Кроме того, риск ряда мультифакториальных заболеваний, таких как шизофрения, аутизм, маниакальная депрессия, также повышен у детей, возраст отцов которых при зачатии превышает 50 лет [25]. У детей, родившихся от отцов в возрасте старше 44 лет в половине опубликованных исследований показана обратная зависимость от возраста значения коэффициента IQ [29]. В некоторых работах утверждается, что пожилой возраст родителей мужского пола является фактором риска возникновения диабета I типа у детей [7]. Данные о роли возраста матерей в появлении различных «health effects» у потомства неоднозначны. Исключение представляет синдром Дауна, при котором возраст матерей старше 36 лет является доказанным фактором риска рождения детей с данной патологией, при этом эффект возраста отца несравнимо менее значим [15].

Одним из возможных «health effects» у детей, рождённых пожилыми родителями, является увеличение у них риска возникновения различных опухолей [3]. Существующие экспериментальные данные свидетельствуют о существовании такой зависимости [43].

В большинстве эпидемиологических исследований описываются различные факторы внешней среды, которые, действуя на людей в процессе жизни, увеличивают риск возникновения у них опухолей. К ним относят, прежде всего, профессиональные вредности, лучевую и химиотерапию, инфекционные заболевания, так называемые “life style” факторы. Изучению роли презиготических и пренатальных событий, в частности, пожилого возраста родителей при зачатии в спорадическом канцерогенезе уделялось значительно меньше внимания. При этом чёткого определения понятия пожилого (advanced) возраста родителей не существует, чаще всего для мужчин он принимается как  $\geq 40$  лет, для женщин –  $\geq 35$  лет.

### Опухоли у детей

По данным Национального Ракового Института Америки [23] опухоли у детей в возрасте до 15 лет возникают с частотой 1 на 435. Начиная с 70-х годов прошлого столетия в Европе и Америке стали проводиться исследования эффекта возраста родителей при зачатии на риск возникновения опухолей у потомства в детском возрасте (до 15 лет), результаты которых не отличались однообразием [54]. Увеличение риска возникновения детских опухолей в потомстве родителей старшего возраста наиболее убедительно было показано в нескольких работах, выполненных на достаточно представительных выборках: в Великобритании в 2001 г. (10162 случая), в Швеции в 2006 г. (7844 случая), в Америке в 2009 г. (17642 случая) [13, 54, 23]. В исследовании английских авторов было установлено увеличение риска ретинобластомы и острого лимфобластного лейкоза у детей пожилых родителей. Аналогичные результаты были получены и шведскими учёными: возраст родителей положительно коррелировал с риском развития наиболее частых опухолей (60%) раннего детского возраста (<5 лет): лейкемия, опухоли ЦНС, ретинобластома. В наиболее масштабном американском исследовании, где основная группа (дети с опухолями) была представлена 17642 случаями, а контрольная (дети без опухолей) состояла из 57966 человек, наблюдалось увеличение риска 7 из 10 типов детских опухолей (лейкемия, лимфома, опухоли ЦНС, нейробластома, опухоль почки Вильмса, опухоли костей и мягких тканей) с возрастом матери в среднем на 8% за каждый 5-летний возрастной интервал. По частоте ретинобластомы, гепатобластомы и герминативных опухолей не было обнаружено влияния материнского возраста. Увеличение возраста отца сопровождалось линейным увеличением суммарной частоты детских опухолей и частоты 5-ти из 10-ти наиболее частых новообразований. Однако эта ассоциация исчезала при поправке на возраст матери. Для всех опухолей (суммарно) риск, ассоциированный с возрастом матери, уменьшался с увеличением возраста постановки диагноза у ребёнка. Основным выводом работы является то, что более старший возраст матери можно считать фактором риска для наиболее частых детских опухолей, возникающих в раннем возрасте. Большая выборка детей в основной и контрольной группах в данном исследовании обеспечивает статистическую достоверность полученных результатов. По эпидемиологическим данным прирост случаев детских опухолей увеличивался в США с 70-х до 90-х гг. на 1% в год [39]. Таким образом, тенденция увеличения возраста первородящих

матерей совпадает с тенденцией увеличения частоты детских опухолей.

Ряд работ посвящён оценке роли возраста родителей в возникновении отдельных видов опухолей. Авторы [38] сравнили возраст матерей в группе детей с лейкозами (595 человек) и матерей контрольной группы детей (5950 человек) и обнаружили, что возраст женщин 35+ лет ассоциирован с увеличением риска лейкемий у детей. В ряде работ утверждается, что пожилой возраст родителей, преимущественно отцов, является фактором риска спорадической и спорадической наследственной ретинобластомы [31, 32]. В то же время для семейной формы заболевания ребёнка возраст родителей не имеет значения. При оценке возраста родителей 2437 детей, имевших опухоль Вильмса почки [35], было установлено, что у отцов в возрасте старше 55 лет и у матерей старше 40 лет существенно возрастает относительный риск рождения детей с этим новообразованием (2,1 и 1,4 соответственно) по сравнению с родителями в возрасте  $\leq 20$  лет. Неожиданный результат был получен американскими исследователями в отношении детской гепатобластомы, частота которой оказалась повышенной у детей от молодых матерей [30].

### Опухоли у взрослых

Если риск детских опухолей, связанный с увеличением возраста родителей при зачатии, стал изучаться достаточно давно, то аналогичный вопрос в отношении опухолей, возникающих у взрослого потомства, долгое время практически не фигурировал в эпидемиологии рака. Одним из первых в этом аспекте стали изучать рак молочной железы (РМЖ). Результаты разных авторов в большинстве своём носят противоречивый характер [20, 47]. В ряде работ отмечается нелинейная зависимость риска РМЖ у дочерей от возраста матери с тенденцией к его уменьшению у матерей старше 35 лет. Это может быть связано со снижением уровня эстрогенов в предменопаузальном периоде у женщин. В то же время обнаружено линейное возрастание риска развития этого новообразования при увеличении возраста отца [8, 19]. Не было выявлено эффекта возраста родителей на частоту опухолей семенников у взрослого мужского потомства [53]. В то же время, по мнению авторов работы [55] пожилой возраст отцов, но не матерей, увеличивает вероятность возникновения опухолей предстательной железы (РПЖ) у сыновей. Это было показано при исследовании когорты в 2164 человек, из которых у 141 в период с 1948 до 1993 гг. был диагностирован РПЖ в возрасте от 29 до 62 лет. При этом

возраст отца оказался более значим для раннего РПЖ, возникшего у сыновей до 65 лет, по сравнению с поздним РПЖ, возникшим у них в более старшем возрасте. В двух других работах по РПЖ были получены противоположные результаты: отсутствие связи между возрастом отцов и риском РПЖ у потомства [18] и протективное влияние фактора пожилого отцовства на частоту РПЖ у сыновей [21].

Одним из наиболее масштабных исследований, посвящённых влиянию возраста родителей на риск возникновения опухолей у взрослого потомства, является работа группы шведских авторов [17]. В исследование вошли люди в возрасте от 15 до 53 лет, у которых впервые был диагностирован рак в промежутке между 1958 и 1994 годами и для которых был известен возраст обоих родителей при их рождении. Всего в исследование было включено 37877 опухоленосителей и 13 локализаций новообразований (прямая кишка, лёгкие, молочная железа, влагалище, матка, предстательная железа, семенники, почки, кожа, нервная система, щитовидная железа, лимфома, лейкомия). Количество больных по каждой локализации варьировало от нескольких десятков до нескольких сотен и тысяч. Отдельно анализировались случаи спорадического и семейного рака. Родители были разделены на следующие возрастные группы: первая группа < 20 лет (матери), < 25 лет (отцы) и далее группы с пятилетним возрастным интервалом (до 49 лет – женщины и до 59 лет – мужчины). В качестве группы сравнения (референтной) использовали первую возрастную группу родителей, по отношению к которой рассчитывали относительный риск опухолеобразования в других группах (RR). Было установлено, что возраст матери старше 40 лет на 30% увеличивает вероятность спорадических меланом и лейкоми, а возраст отца более 50 лет – на 15% – риск спорадических опухолей нервной системы. Очень умеренный промотирующий эффект зрелого возраста обоих родителей наблюдали для ненаследственного рака молочной железы (~10%). Для семейных раков (колоректальный рак, меланома, опухоль щитовидной железы) и некоторых спорадических (цервикальный рак и меланома) пожилой возраст матерей и отцов оказывал протективный эффект.

В отдельную группу можно выделить работы, посвящённые исследованиям роли возраста родителей на риск возникновения у взрослых различных гемобластозов. В работе [28] авторы изучали влияние возраста родителей на риск развития гематологических новообразований у 110999 женщин-учителей из Калифорнии в возрасте от 22 до 84 лет, данные о которых черпались из персональных опросников, содержащих информацию о демографических, социальных, экономических,

репродуктивных, «life style» факторах, о семейной истории раковых и других заболеваний, о возрасте родителей при рождении пробанда. Случаи гематологических опухолей идентифицировались с помощью Калифорнийского Ракового Регистра. В период с 1995 по 2007 год у 819 женщин в возрасте от 33 до 95 лет, не имевших в роду гемобластозов, были диагностированы лимфомы, острые миелоидные лейкозы и множественные миеломы. Возраст отца положительно коррелировал с частотой спорадических неходжкинских лимфом, ассоциаций с остальными гематологическими новообразованиями обнаружено не было. Матери в возрасте >40 лет имели в 3 раза больший риск рождения дочерей, у которых возникла множественная миелома.

В проспективном исследовании [45] среди 113003 взрослых мужчин и женщин из 21-го штата Америки было выявлено 2532 случая гемобластозов, диагностированных с 1992 по 2009 гг. Была обнаружена положительная корреляция между возрастом отца на момент зачатия и риском спорадических гемобластозов у взрослого потомства в семьях, где у пробанда не было старших братьев и сестёр, аналогично тому, что наблюдалось и в исследовании [28]. При этом для отдельных типов гемобластозов аналогичных различий выявлено не было. Возраст матери не коррелировал с риском возникновения этих опухолей у потомства.

#### **Возможные механизмы реализации эффекта возраста родителей на риск канцерогенеза у потомства**

Причиной увеличения с возрастом родителей при зачатии вероятности возникновения у детей различных «health effects» может быть постепенное накопление генетических нарушений в половых клетках. Это предположение было впервые высказано в 1912 году [52], а затем – в 1955 [36], и обосновано в многочисленных работах J.F. Grow [9, 10]. Им же было предложено и объяснение более выраженного возрастного накопления мутаций в мужских половых клетках по сравнению с женскими, связывающее это различие с особенностями гаметогенеза у разных полов. Действительно, процесс образования сперматозоидов продолжается всю жизнь. Поэтому количество делений, которые претерпевают половые клетки у мужчин несравненно больше, чем у женщин, у которых размножение оогониев ограничено периодом внутриутробного развития, то есть не происходит во взрослом состоянии. Оогонии претерпевают 24 деления в течение жизни женщины, тогда как сперматогонии – 30 делений до пубертатного периода и далее 23 деления в год до конца жизни мужчины [49]. Если накопление

мутаций в клетках пропорционально количеству их делений, то в мужских клетках с возрастом их должно накопиться больше, чем в женских [10], и роль возраста отца в трансгенерационной передаче предрасположенности потомства к различным «health effects» должна быть более существенной, чем роль матери. Косвенным доказательством генетической обусловленности этих эффектов у детей пожилых родителей являются экспериментальные данные о негативном влиянии на потомство мутагенных воздействий на родителей. Было показано, в частности, что облучение самцов мышей приводит к увеличению риска канцерогенеза у их потомства [33, 50]. То же самое наблюдалось и у потомства мышей, подвергнутых действию химических мутагенов [37]. В обзоре [4] представлены результаты работ, выполненных на людях, о влиянии на онкологический риск у детей мутагенных воздействий на родителей. Эти факты подчёркивают важность презиготических событий в определении биологического качества будущего потомства.

В настоящее время уточнены конкретные генетические нарушения в половых клетках, накапливающиеся с возрастом и являющиеся, по всей вероятности, причиной негативных отклонений в здоровье потомства пожилых родителей.

### Мутации

В ряде экспериментальных работ было обнаружено, что с возрастом у самцов мышей увеличивается количество SNP и CNV, возникших *de novo* в половых клетках [14, 26]. В исследовании [42], выполненном на людях, возраст отцов в диапазоне от 20 до 57 лет положительно коррелировал с частотой аналогичных мутаций в сперматозоидах, долей спермиев с сильно повреждённой ДНК и низким апоптотическим индексом. В обзоре [46] приведены многочисленные данные о различных повреждениях в сперматозоидах пожилых мужчин и возможных последствиях этих нарушений для потомства. В работе [26] была просеквенирована ДНК 78 триад (отец, мать, ребёнок) для выявления SNP, возникших *de novo*, и определения, кому из родителей они принадлежат. Было показано, что, в основном, новые SNP передаются детям от отцов, что объясняет преимущественную роль мужчин при передаче потомству предрасположенности к спорадическим опухолям. Число хромосомных анеуплоидий в спермиях также увеличивается с возрастом [44], и хотя большинство эмбрионов с таким кариотипом не выживает, около 1% анеуплоидных беременностей заканчиваются рождением живых детей с различными физическими и умственными отклонениями и повышенным риском канцерогенеза.

### Наследуемые эпигенетические изменения

На мышинных моделях было продемонстрировано изменение с возрастом характера метилирования ДНК сперматозоидов, при этом аналогичные аномалии метилирования и соответствующие изменения экспрессии генов были обнаружены в соматических клетках потомства старых мышей [6].

В работе [22] авторы сравнили образцы спермиев 2 групп мужчин: моложе 25 лет и старше 45 лет и выявили зависимые от возраста изменения метилирования, касающиеся как всей ДНК (гипометилирование), так и отдельных их участков, охватывающих более 100 генов (гиперметилирование). Исследование профиля метилирования ДНК пуповинной крови [5] у 168 новорождённых, показало, что степень метилирования 144 GpC участков 142 генов достоверно уменьшалась с увеличением возраста матери от 26 до 39 лет. Значительно меньшая корреляция была обнаружена между выраженностью метилирования ДНК клеток новорожденных и возрастом отца. Большинство этих генов ассоциировано с возникновением и прогрессией опухолей, что объясняет увеличенный канцерогенный риск у потомства пожилых родителей. Это было первое исследование, показавшее возможность трансгенерационной передачи паттерна метилирования ДНК родителей потомству. Параллельно в литературе имеется информация о том, что изменение с возрастом характера метилирования в ДНК спермы часто происходит в генах-кандидатах для различных мультифакториальных заболеваний человека [22].

### Удлинение теломер

Было установлено, что увеличение возраста отцов, ассоциировано с удлинением теломер в сперматозоидах и в соматических клетках потомства [11, 24, 48]. Известно, что более длинные теломеры способствуют более продолжительному делению клеток, и, следовательно, накоплению генетических нарушений в них [34]. Длинные теломеры у детей от более пожилых отцов являются факторами риска появления у них гематологических опухолей [12, 16], что подтвердилось в проспективном исследовании авторов [27], где было показано, что удлинённые теломеры у человека предсказывают увеличение вероятности возникновения у него неходжжкинской лимфомы. Существенно более слабая связь возраста матерей с длиной теломер у детей связана с упомянутыми особенностями их гаметогенеза.

Присутствие в геноме пожилых (также, как и облучённых) родителей различных генетических нарушений может приводить к его нестабильности [1, 2, 51].

### Другие причинные факторы

Изменяющийся с возрастом гормональный фон у женщин может влиять на биологическое качество потомства и, в частности, на предрасположенность к канцерогенезу. Более длительное воздействие экологических (мутагенных) факторов на родителей пожилого возраста также может быть достаточно весомым фактором, способствующим более вероятному возникновению опухолей у потомства.

### Формирование выборок, дизайн исследований, статистический анализ результатов

Формирование выборок больных разными видами рака осуществляется в основном с помощью Государственных Раковых Регистров, из которых извлекаются медицинские данные о пациенте (онкологический диагноз, дата его постановки, гистологическая характеристика опухоли, семейная онкологическая история и т.д.). Помимо общих Раковых Регистров используются и существующие регистры по отдельным видам опухолей (ретинобластома, опухоль Вильмса, рак молочной железы и др.). Из Государственных Регистров Родов, Центральные Статистические Бюро и других Государственных баз данных параллельно собирается демографическая информация по больному (дата и место рождения, вес при рождении и срок беременности, на котором произошли роды, порядковый номер родов, даты рождения родителей), а также сведения о репродуктивном, экономическом, образовательном статусе, профессиональных вредностях, «life style» факторах у больного и его родителей (курение, употребление спиртного, медикаментов, противозачаточных средств и т.д.). Из этих же источников получают аналогичную информацию для людей референсной (контрольной) группы. В ряде работ применялся метод интервьюирования больных и их родителей или заполнения специальных опросников.

Как правило, исследования носят ретроспективный характер, охватывают определённый временной интервал и выполняются либо в варианте «случай-контроль», либо как популяционно-когортные исследования. При первом варианте дизайна работы контрольная выборка формируется методом подгонки (matching) к основной: для каждого больного подбирается от 2 до 10 контролей, то есть людей, аналогичных ему по полу, возрасту, месту рождения и другим демографическим и социальным показателям. В результате контрольная выборка, обычно, превышает по численности основную, что обеспечивает достоверность полученных результатов. При когортном

дизайне работы контролем для выборки (когорты) отобранных больных служат данные за тот же период времени по общей популяции страны, города, региона. В ряде работ в качестве референтной группы выбирается группа молодых родителей, с которой сравниваются остальные. Для оценки эффекта возраста родителей на риск канцерогенеза у потомства используется разбивка выборки мужчин и женщин на 5-летние возрастные интервалы или непрерывный вариационный ряд возрастов. В первом случае основными статистическими показателями эффекта служат отношения шансов (OR) и относительный риск (RR) по сравнению с референтной группой, во втором – средние значения возраста родителей в основной и референтной группах и значения коэффициентов линейной регрессии количества случаев рака у детей на возраст родителей. С помощью разнообразных и достаточно сложных приёмов статистического анализа оценивается влияние возраста родителей, а также других причин (confounding factors), которые могут вуалировать эффект от основного.

### Причины противоречивости данных, неожиданные результаты

Несмотря на то, что для различных болезней человека влияние пожилого возраста родителей как фактора риска считается доказанным [46], результаты соответствующих работ по онкологическим заболеваниям достаточно противоречивы. В ряде случаев это объясняется небольшими численностями выборок, при которых статистический вес побочных причин оказывается существенным и не позволяет достоверно оценить роль основного фактора – возраста родителей. В то же время, для ряда опухолей задача набора достаточно большого количества больных сложна в силу их редкой встречаемости.

Определённую роль играет давность и неполнота медицинских, демографических, социальных, экономических сведений, содержащихся в используемых Регистрах, начало которым было положено десятилетия назад [31]. Используемый в некоторых работах метод интервьюирования и персональных опросников также может вносить погрешность в собираемые данные в силу субъективности ответов опрашиваемых [28].

В ряде работ были получены неожиданные результаты, требующие своего объяснения и дальнейшего исследования. Так, было показано, что риск увеличения частоты спорадических лейкозов у взрослых детей пожилых родителей наблюдается лишь в семьях, где пробанд не имел старших братьев и сестёр [45, 28]. В качестве объяснения этого феномена авторы предлагают «гигиеническую гипотезу», согласно которой отсутствие инфекционного фактора

в семье (от старших детей) приводит к недоразвитию иммунной системы и, таким образом, способствует лимфомогенезу.

Для некоторых видов опухолей (колоректальный рак, меланома, рак щитовидной железы) старший возраст родителей оказывал протективный эффект [17]. Авторы называют это «healthy reproducer effect», считая, что наличие в семье канцерогенного риска меняет возраст, при котором возникает рак и влияет на репродуктивный паттерн семьи, то есть протективный эффект возраста является результатом процесса популяционной селекции, а не пожилого возраста.

При исследовании гепатобластом частота детей с опухолями оказалась повышенной у молодых матерей [30]. Поскольку в этой же работе было показано, что курение родителей является достоверным фактором риска для этого новообразования у детей, нельзя исключить, что необычный эффект молодого возраста матерей связан с более интенсивным курением в этом возрасте.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Безлепкин В.Г., Васильева Г.В., Ломаева М.Г. и др. Исследование нестабильности генома методом фингерпринтов ДНК потомства самцов мышей, подвергнутых хроническому  $\gamma$ -облучению в малых дозах // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2000. – Т. 40. – № 5. – С. 506-512.
- Воробцова И.Е., Воробьева М.В., Корытова Л.И., Шуст В.Ф. Исследование цитогенетической реакции лимфоцитов на облучение *in vitro* у детей, рожденных пациентами после противоопухолевой лучевой и химиотерапии. // Цитология. – 1995. – Т. 37. – № 5/6. – С. 449-457.
- Локтионов А.С. Клинико-эпидемиологическое значение канцерогенных эффектов внешней среды в возникновении наследственной предрасположенности к опухолевому росту // Вопросы онкологии. – 1988. – Т.34. – №8. – С. 899-907.
- Соленова Л.Г. Факторы онкологического риска у детей и подходы к профилактике их воздействия. // Педиатрия. – 2011. – Т. 90. – № 4. – С. 120-126.
- Adkins R.M., Thomas F., Tylavsky F.A., Krushkal J. Parental ages and levels of DNA methylation in the newborn are correlated // BMC Med Genet. – 2011. – Vol. 12. – № 47. – P. 47-59.
- Bennett-Baker P.E., Wilkowski J., Burke D.T. Age-associated activation of epigenetically repressed genes in the mouse // Genetics. – 2003. – Vol. 165. – № 4. – P. 2055–2062.
- Bishop D.B., O'Connor P.J., Desai J. Diabetes // Chronic Disease Epidemiology and Control (3rd ed.) Washington, DC: American Public Health Association, 2010. – p. 301.
- Choi J.Y., Lee K.M., Park S.K. et al. Association of paternal age at birth and the risk of breast cancer in offspring: a case control study // BMC Cancer. – 2005. – Vol. 5. – P. 143-152.
- Crow J.F. The high spontaneous mutation rate: Is it a health risk? // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1997. – Vol. 94. – № 16. – P. 8380–8386.
- Crow J.F. The origins, patterns and implications of human spontaneous mutation // Nature Reviews Genetics. – 2000. – Vol. 1. – P. 40-47.
- De Meyer T., Rietzschel E.R., De Buyzere M.L. et al. Paternal age at birth is an important determinant of offspring telomere length // Hum Mol Genet. – 2007. – Vol. 16. – № 24. – P. 3097–3102.
- Deville L., Hillion J., Ségal-Bendirdjian E. Telomerase regulation in hematological cancers: a matter of stemness? // Biochim Biophys Acta. – 2009. – Vol. 1792. – № 4. – P. 229–239.
- Dockerty J.D., Draper G., Vincent T. et al. Case-control study of parental age, parity and socioeconomic level in relation to childhood cancers // Int. J. Epidemiol. – 2001. – Vol. 30. – № 6. – P. 1428–1437.
- Flatscher-Bader T., Foldi C.J., Chong S. et al. Increased de novo copy number variants in the offspring of older males // Transl Psychiatry. – 2011. – Vol. 1. – № 8. – e34.
- Girirajan S. Parental-age effects in Down syndrome // J. Genet. – 2009. – Vol. 88. – № 1. – P. 1–7.
- González-Suárez E., Samper E., Ramírez A. et al. Increased epidermal tumors and increased skin wound healing in transgenic mice overexpressing the catalytic subunit of telomerase, mTERT, in basal keratinocytes // EMBO J. – 2001. – Vol. 20. – № 11. – P. 2619–2630.
- Hemminki K., Kyyrönen P. Parental age and risk of sporadic and familial cancer in offspring: implications for germ cell mutagenesis // Epidemiology. – 1999. – Vol. 10. – № 6. – P. 747-751.
- Henderson B.E., Bogdanoff E., Gerkins V.R. et al. Evaluation of cancer risk factors in a retired community // Cancer Res. – 1974. – Vol. 34. – P. 1045-1048.
- Hodgson M.E., Newman B., Millikan R.C. Birthweight, parental age, birth order and breast cancer risk in African-American and white women: a population-based case-control study // Breast Cancer Res. – 2004. – Vol. 6. – P. 656-667.
- Innes K., Byers T., Schymura M. Birth characteristics and subsequent risk for breast cancer in very young women // Am. J. Epidemiol. – 2000. – Vol. 152. – № 12. – P. 1121-1128.
- Janerich D.T., Hayden C.L., Thompson W.D. et al. Epidemiologic evidence of perinatal influence in the etiology of adult cancers // Clin. Epidemiol. – 1989. – Vol. 42. – P. 151-157.
- Jenkins T.G., Aston K.I., Pflueger C. et al. Age-associated sperm DNA methylation alterations: possible implications in offspring disease susceptibility // PLoS Genet. – 2014. – Vol. 10. – № 7. – e1004458.
- Johnson K.J., Carozza S.E., Chow E.J. et al. Parental age and risk of childhood cancer: a pooled analysis // Epidemiology. – 2009. – Vol. 20. – № 4. – P. 475–483.
- Kimura M., Cherkas L.F., Kato B.S. et al. Offspring's leukocyte telomere length, paternal age, and telomere elongation in sperm // PLoS Genet. – 2008. – Vol. 4. – № 2. – e37.
- Kolevzon A., Gross R., Reichenberg A. Prenatal and perinatal risk factors for autism: a review and integration of finding // Arch Pediatr. Adolesc. Med. – 2007. – Vol. 161. – №4. – P. 326–333.
- Kong A., Frigge M.L., Masson G. et al. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk // Nature. – 2012. – Vol. 488. – P. 471–475.
- Lan Q., Cawthon R., Shen M. et al. A prospective study of telomere length measured by monochrome multiplex quantitative PCR and risk of non-Hodgkin lymphoma // Clin. Cancer Res. – 2009. – Vol. 15. – № 23. – P. 7429–7433.
- Lu Y., Ma H., Sullivan-Halley J. et al. Parents' ages at birth and risk of adult-onset hematologic malignancies among

- female teachers in California // *Am. J. Epidemiol.* – 2010. – Vol. 171. – № 12. – P. 1262-1269.
29. Malaspina D., Reichenberg A., Weiser M. et al. Paternal age and intelligence: implications for age-related genomic changes in male germ cells // *Psychiatr. Genet.* – 2005. – Vol. 15. – № 2. – P. 117-125.
  30. McLaughlin C.C., Baptiste M.S., Schymura M.J. et al. Maternal and infant birth characteristics and hepatoblastoma // *Am. J. Epidemiol.* – 2006. – Vol. 163. – № 9. – P. 818-828.
  31. Mills M.B., Hudgins L., Balise R.R. et al. Mutation risk associated with paternal and maternal age in cohort of retinoblastoma survivors // *Hum Genet.* – 2012. – Vol. 131. – №7. – P. 1115-1122.
  32. Moll A.C., Imhof S.M., Kuik D.J. et al. High parental age is associated with sporadic hereditary retinoblastoma: the Dutch retinoblastoma register 1862-1994 // *Hum Genet.* – 1996. – Vol. 98. – P. 109-112.
  33. Nomura T. Role of radiation-induced mutations in multi-generation carcinogenesis // *Perinatal and multigeneration carcinogenesis. IARC publication.* – 1989. – № 96. – P. 375-388.
  34. Noy A. Telomeres: the long and short of developing non-Hodgkin lymphoma // *Clin. Cancer Res.* – 2009. – Vol. 15. – № 23. – P. 7114-7115.
  35. Olson J.M., Breslow N.E., Beckwith J.B. Wilms' tumour ant parental age: a report from National Wilms' Tumour Study // *Br. J. Cancer.* – 1993. – Vol. 67. – P. 813-818.
  36. Penrose L.S. Parental age and mutation // *Lancet.* – 1955. – Vol. 269. – P. 312-313.
  37. *Perinatal and multigeneration carcinogenesis / Eds. N.P. Napalkov, J.M. Rice, L. Tomatis and H. Yamasaki. IARC publication.* – Lyon, 1989. – №96. – 426 p.
  38. Podvin D., Kuehn C.M., Mueller B.A., Williams M. Maternal and birth characteristics to childhood leukaemia // *Paediatric and Perinatal Epidemiol.* – 2006. – Vol. 20. – P. 312-322.
  39. Ries L.A.G., Smith M.A., Gurney J.G. et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program 1975-1995 // *NIH Pub.* – 1999. – №99. – P. 4559.
  40. Shah P.S. Paternal factors and low birthweight, preterm, and small for gestational age births: a systematic review // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 202. – № 2. – P. 103-123.
  41. Sharma R., Agarwal A., Rohra V.K. et al. Effects of increased paternal age on sperm quality, reproductive outcome and associated epigenetic risks to offspring // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 13. – № 1. – P. 35.
  42. Singh N.P., Muller C.H., Berger R.E. Effects of age on DNA double-strand breaks and apoptosis in human sperm // *Fertil. Steril.* – 2003. – Vol. 80. – № 6. – P. 1420-1430.
  43. Strong L.C. Prospectus for a survey of human cancer based upon the concept of parental age // *Yale J. of Biology and Medicine.* – 1953. – Vol. 26. – P. 155-158.
  44. Templado C., Donate A., Giraldo J. et al. Advanced age increases chromosome structural abnormalities in human spermatozoa // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2011. – Vol. 19. – № 2. – P. 145-151.
  45. Teras L.R., Gaudet M.M., Blase J.L., Gapstur S.M. Parental age at birth and risk of hematological malignancies in older adults // *Am. J. Epidemiol.* – 2015. – Vol. 182. – № 1. – P. 41-48.
  46. Toriello H.V., Meck J.M. Statement on guidance for genetic counseling in advanced paternal age // *Genet Med.* – 2008. – Vol. 10. – № 6. – P. 457-460.
  47. Troisi R., Grotmol T., Jacobsen J. et al. Perinatal characteristics and breast cancer risk in daughters: a Scandinavian population-based study // *Dev. Orig. Health Dis.* – 2013. – Vol. 4. – № 1. – P. 35-41.
  48. Unryn B.M., Cook L.S., Riabowol K.T. Paternal age is positively linked to telomere length of children // *Aging Cell.* – 2005. – Vol. 4. – № 2. – P. 97-101.
  49. Vogel F., Rathenberg R. Spontaneous mutation in man // *Adv. Hum. Genet.* – 1975. – Vol. 5. – P. 223-318.
  50. Vorobtsova I.E., Kitaev E.M. Urethane induced lung adenomas in the first generation progeny of irradiated male mice // *Carcinogenesis.* – 1988. – Vol. 9. – №11. – P. 1931-1934.
  51. Vorobtsova I.E. Irradiation of male rats increases the chromosomal sensitivity of progeny to genotoxic agents // *Mutagenesis.* – 2000. – Vol. 15. – № 1. – P. 33-38.
  52. Weinberg W. Zur Vererbung des Zwergwuchses. (On the inheritance of dwarfism) // *Arch Rassen-u Gesell Biol.* – 1912. – Vol. 9. – P. 710-718.
  53. Westergaard T., Andersen P., Pedersen J. et al. Testicular cancer risk and maternal parity: a population-based cohort study // *Br. J. Cancer.* – 1998. – Vol. 77. – P. 1180-1185.
  54. Yip B.H., Pawitan Yu., Czene K. Parental age and risk of childhood cancers: a population-based cohort study from Sweden // *Int. J. Epidemiol.* – 2006. – Vol. 35. – P. 1495-1503.
  55. Zhang Yu., Kreger B.E., Dorgan J.F. Parental age at child's birth and son's risk of prostate cancer // *Am. J. Epidemiol.* – 1999. – Vol. 150. – № 11. – P. 1208-1212.

Поступила в редакцию 31.08.2017 г.

*I.E. Vorobtsova, M.D. Kanaeva, A.V. Semenov,  
M.V. Dobrogorskaya*

### **Parental age at conception and risk of malignancies in children**

A.M. Granov Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies  
St. Petersburg

There are considered results of studies on the association between parental age at conception and risk of various childhood and adult-onset cancers in progeny. In spite of inconsistency of data available it is possible to affirm that advanced parental age is a risk factor of cancer in progeny as well as of other adverse health effects. Paternal age seems to be more significant than maternal age due to particularity of gametogenesis in men lasted during whole life (as opposed to women). In a result sperm accumulates much more potential carcinogenic injuries (mutations, epigenetic alterations, particularity of telomeres) transmitted to progeny. The standard designs of studies are described (case-control, population cohort) as well as sources of personal information (Cancer Registers, Registers of Births, interview), parameters of assessment of parental age effect (mean age of parents in case and control groups, odds ratio - OR, relative risk - RR). The causes of discrepancy of results are discussed. Some unusual results are described (association between parental age and hematological cancer, in adult offspring limited to participants without siblings in childhood, protective effect of older ages of parents for some kinds of malignancies in children) which need further investigations.

Key words: parental age, children, risk of carcinogenesis, genetic mechanisms