



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

CZY ZAAWANSOWANY WIEK OJCOWSKI MA WPŁYW NA SUKCES ROZRODCZY? CZĘŚĆ II: ROZWÓJ ZARODKA, UZYSKANIE CIAŻY ORAZ ZDROWIE POTOMSTWA

IS ADVANCED PATERNAL AGE A REPRODUCTIVE RISK? PART II: EMBRYO DEVELOPMENT, ACHIEVE PREGNANCY AND HEALTH OF OFFSPRING

Aleksandra Rosiak^{1,5}, Kamil Gill¹, Joanna Jakubik¹, Michał Kupś^{4,5}, Łukasz Patorski^{1,3},
Rafał Kurzawa^{2,5}, Małgorzata Piasecka¹

¹Katedra i Zakład Histologii i Biologii Rozwoju; ²Zakład Zdrowia Prokreacyjnego, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie; ³Klinika Ginekologii, Endokrynologii i Onkologii Ginekologicznej, SPSK1, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie; ⁴Oddział Urologii i Onkologii Urologicznej Samodzielnego Publicznego Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Szczecinie; ⁵VitroLive Centrum Ginekologii i Leczenia Niepłodności w Szczecinie

Autor do korespondencji/corresponding author: Małgorzata Piasecka, Katedra i Zakład Histologii i Biologii Rozwoju, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, 70-210 Szczecin, ul. Żołnierska 48, tel. 91 48 00 907, mpiasecka@ipartner.com.pl

Otrzymano/received: 19.11.2017 r. Zaakceptowano/accepted: 30.12.2017 r.



Aleksandra Rosiak – mgr analityki medycznej, diagnosta laboratoryjny, absolwentka i doktorantka Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie (PUM). Od 2015 r. pracownik VitroLive Centrum Ginekologii i Leczenia Niepłodności w Szczecinie, a od 2017 r. również Katedry i Zakładu Histologii i Biologii Rozwoju PUM. Współautorka prac naukowych i doniesień zjazdowych w kraju i zagranicą. Aktywnie uczestniczy w projektach naukowych. Praca zawodowa i naukowa związana jest z rozszerzeniem konwencjonalnej diagnostyki seminologicznej.

Aleksandra Rosiak – master of Medical Analytics, laboratory diagnostician, graduate of the Pomeranian Medical University in Szczecin (PUM). Currently she is PhD student at PUM. Since 2015 employed at VitroLive Fertility Clinic in Szczecin and since 2017 at Department of Histology and Developmental Biology PUM. Author and co-author of scientific publications and abstracts for national and international congresses. Actively participates in research projects. Her professional and scientific work is associated with the extension of conventional semen diagnostics.

Streszczenie

W trakcie ontogenezy organizm mężczyzny narażony jest na liczne czynniki toksyczne oraz mutagenne, co doprowadza do wzrostu liczby mutacji (duplikacje, delecje, disomie, diploidie chromosomów autosomalnych i płciowych) oraz zmian epigenetycznych. Następstwem tych uszkodzeń i dysregulacji mogą być zaburzenia procesu zapłodnienia, implantacji, rozwoju zarodka oraz płodu, nawracające idiopatyczne poronienia, dłuższy czas oczekiwania na ciążę, jak również wzrost ryzyka śmierci płodu, przedwczesnych porodów, również płodów z niską masą urodzeniową oraz chorób genetycznych dziedziczonych autosomalnie dominująco i zaburzeń neurobehawioralnych u potomstwa. Należy jednak podkreślić, że opinie co do wpływu wieku mężczyzny na jego płodność i zdrowie potomstwa

są niejednoznaczne, często rozbieżne i wzbudzają wiele wątpliwości. Dotyczą bowiem różnych etapów procesu rozrodczego i nie zawsze na każdym etapie rozrodu obserwuje się znaczący wpływ zaawansowanego wieku ojca. Wynika to z faktu, iż przedmiotem publikowanych badań są zróżnicowane grupy mężczyzn nie tylko pod względem wiekowym i liczebności, ale i kategorii seminologicznych. Ponadto nie można zapomnieć, że wpływ wieku na płodność męską ma charakter indywidualny i zależy od zdolności reprodukcyjnej, przebytych chorób, urazów układu moczowo-płciowego, stylu życia i wielu czynników środowiskowych.

Słowa kluczowe: wiek mężczyzny, płodność męska, plemniki, zaburzenia genetyczne, wady wrodzone

Abstract

The male organism is exposed to numerous toxic and mutagenous factors during ontogenesis which lead to an increase in the number of mutations (duplications, deletions, disomies, diploidies of autosomal and sexual chromosomes) and epigenetic changes. Described abnormalities could result in impaired fertilization, implantation, embryo and fetus development and recurrent pregnancy loss as well as delayed conception. Furthermore, increased risk of fetal death, preterm birth, birth low weight and inherited autosomal dominant genetic diseases, and neurobehavioral disorders in offspring could be associated with advanced paternal age. However, it should be emphasized that opinions about the effect of age on male fertility potential and offspring health are ambiguous, often divergent and arouse many doubts. Since obtained findings concern the different stages of the reproductive process and not always at every stage of reproduction observed a significant impact of advanced paternal age. This is due to the fact that the subject of published research are diverse groups of men not only in terms of age and number, but also seminological categories. Moreover, the influence of age on male fertility is individual and depends on reproductive ability, medical history, urogenital tract injuries, lifestyle and environmental factors.

Key words: male age, male fertility, spermatozoa, genetic aberrations, congenital disorders

Skróty / Abbreviations

ART – techniki wspomaganego rozrodu (ang. *assisted reproductive technology*), ASD – choroby ze spektrum autyzmu (ang. *autism spectrum disorders*), *EDN3* – gen kodujący endotelinę (ang. *endothelin 3 gene*), *EDNRB* – gen kodujący receptor typu B dla endoteliny (ang. *endothelin receptor B gene*), *FBN1* – gen kodujący fibrylinę (ang. *fibrillin-1 gene*), *FGFR2* – gen kodujący receptor 2 dla czynnika wzrostu fibroblastów (ang. *fibroblast growth factor receptor 2 gene*), *FGFR3* – gen kodujący receptor 3 dla czynnika wzrostu fibroblastów (ang. *fibroblast growth factor receptor 3 gene*), *MITF* – czynnik transkrypcyjny związany z mikroftalmią (ang. *microphthalmia associated transcription factor*), *NF1* – gen kodujący neurofibrominę (ang. *neurofibromin-1 gene*), *PAX3* – czynniki transkrypcyjne zawierający domenę *paired* (ang. *paired box 3*), *RET* – onkogen predysponujący do powstawania guzów w gruczołach endokrynych (ang. *related to multiple endocrine neoplasia*), *SOX10* – czynnik transkrypcyjny z domeną HMG związany z białkami Sry (ang. *Sry-related HMG box*)

Rozwój zarodka i uzyskanie ciąży

Uznano, że wraz z wiekiem mężczyzny (35.–45. r.ż. vs. 17.–24. r.ż.) wydłuża się czas oczekiwania na ciążę (20,3 vs. 5,3 miesiący) (*Katib i wsp., 2014; Louis i wsp., 2013*) oraz 4,6-krotnie zmniejsza szansa na uzyskanie ciąży (>45. r.ż. vs. <25. r.ż.) po roku regularnego współżycia bez stosowania środków antykoncepcyjnych (*Kovac i wsp., 2013*), co w konsekwencji może doprowadzić do większej biologicznej bezdzietności (35.–45. r.ż. vs. 17.–24. r.ż.) (*Louis i wsp., 2013*).

W przypadku mężczyzn w zaawansowanym wieku (szczególnie ≥ 50 . r.ż. lub w 60. r.ż.) uczestniczących w procedurach wspomaganego rozrodu (ART, ang. *assisted reproductive technology*), zauważa się niższy odsetek zapłodnionych oocytów i blastocyst, spowolniony rozwój późnej blastocysty czy obniżoną jakość zarodka, a także zaburzenia jego implantacji (*Dain i wsp., 2011; Frattarelli i wsp., 2008; García-Ferreira i wsp., 2015; Klonoff-Cohen i Natarajan, 2004; Luna i wsp., 2009; Wiener-Megnazi i wsp., 2012*). Może to prowadzić do wzrostu ryzyka poronień spontanicznych (<20 tyg. rozwoju), zarówno ciąż naturalnych, jak i wspomaganych medycznie, w wielu

przypadkach niezależnie od wieku matki i innych czynników (*Aitken, 2013; Nybo-Andersen i Urhoj, 2017; Belloc i wsp., 2014; Kleinhaus i wsp., 2006; Puscheck i Jeyendran, 2007; Ramasamy i wsp., 2015; Sartorius i Nieschlag, 2010; Sharma i wsp., 2015*). Według *de la Rochebrochard i Thonneau (2002, 2003)*, szczególnie gdy kobieta jest ≥ 35 . r.ż. a mężczyzna >40. r.ż., ryzyko poronień wzrasta, nawet o 24%, gdy mężczyzna ma 40.–45. r.ż. w porównaniu z mężczyznami mającymi 25.–29. r.ż. (*Zitzmann, 2013*). Według *Belloc i wsp. (2008)* odsetek poronień zwiększa się ponad 2-krotnie w parach, w których mężczyzna jest >45. r.ż. w porównaniu z mężczyznami <30. r.ż. (odpowiednio: 32,4% vs. 13,7%). Podobne wyniki uzyskali *Slama i wsp. (2005)*, którzy dowodzą że ryzyko poronień jest 1,26-krotnie większe, gdy ojcem jest mężczyzna ≥ 35 . r.ż. Z kolei inni autorzy wykazują, że wraz z wiekiem mężczyzn może obniżyć się odsetek ciąż uzyskanych naturalnie nawet o 50% (>35. r.ż. vs. <30. i ≤ 35 . r.ż.) (*Kidd i wsp., 2001*) oraz uzyskanych za pomocą technik wspomaganego prokreacji (36.–38. r.ż. lub 39.–41. r.ż. vs. <30. r.ż., 30.–32. r.ż.) (*Wu i wsp., 2015*). W innych badaniach stwierdza się, że każdy dodatkowy rok życia ojca >35. r.ż. zmniejsza szansę uzyskania ciąży o 11%, a o 12%

na urodzenie żywego dziecka w przypadku wykorzystania ART. Co więcej, ryzyko to wzrasta 7-krotnie w przypadku mężczyzn >40. r.ż. w porównaniu z mężczyznami ≤35. r.ż. Oczywiście niebagatelne znaczenia ma wiek kobiety, co zdecydowanie podkreślają autorzy, gdyż szansa uzyskania ciąży zmniejsza się 4-krotnie, a urodzenia żywego dziecka 20-krotnie u kobiet >40. r.ż. w porównaniu z kobietami <35. r.ż. (*Klonoff-Cohen i Natarajan, 2004*).

Niemniej jednak wyniki autorów nie zawsze są zgodne i jednoznaczne, dotyczą bowiem heterogenicznych grup badawczych w aspekcie wieku i kategorii seminologicznych, które niewątpliwie mogą być istotne dla sukcesu rozrodczego (*Nybo-Andersen i Olsen, 2011; Dain i wsp., 2011; Ferreira i wsp., 2010; Ramasamy i wsp., 2015; Wu i wsp., 2015*). Ponadto badania dowodzą, że uzyskane dane zależą od etapu procesu rozrodczego. Nie zawsze na każdym etapie rozrodu obserwuje się znaczący wpływ zaawansowanego wieku ojca. *Wu i wsp. (2015)* pomimo iż wykazali związek między wiekiem mężczyzn a uzyskaniem ciąży, nie stwierdzili jednak wpływu wieku na wzrost ryzyka wystąpienia poronień. Podobnie *Ferreira i wsp. (2010)* wykazali brak związku wieku ojcowskiego z poronieniami zarówno w grupie mężczyzn z prawidłową koncentracją plemników w nasieniu, jak i z oligozoospermia. Natomiast ujawnili wpływ wieku mężczyzn na proces implantacji i odsetek uzyskanych ciąży tylko w przypadku tych ostatnich badanych, u których każdy rok życia zmniejszał szansę na uzyskanie ciąży o 5%. W obszernym opracowaniu *Dain i wsp. (2011)* wskazują, że w 10 publikowanych badaniach brak jest wyraźnego powiązania wieku mężczyzny z procesem zapłodnienia, implantacją, uzyskaniem ciąży i poronieniami. Niemniej jednak autorzy wnioskują, że znaczące upośledzenie rozwoju zarodka może być powiązane z wiekiem ojcowskim.

Uważa się, że zaburzenia zapłodnienia, rozwoju zarodka i uzyskania ciąży w zależności od wieku mężczyzny mogą być związane z aktywacją genomu ojcowskiego podczas rozwoju zarodka (2.–5. doby po zapłodnieniu) ze względu na zaawansowane zaburzenia genetyczne (*Aitken i De Iuliis, 2007; Dain i wsp., 2011; Luna i wsp., 2009; Slama i wsp., 2005*). Należy podkreślić, że nieprawidłowości plemnikowego DNA ujawniają się na etapie 8 blastomerowego zarodka, gdy dochodzi do pełnej ekspresji genów ojcowskich, które w trakcie ontogenezy narażone są na działanie licznych czynników mutagenicznych i środowiskowych przyczyniających się do stresu oksydacyjnego (*Simon i wsp., 2014; Tesarik i wsp., 2004*). Nie ulega wątpliwości fakt, że nieprawidłowości genomu mogą być naprawiane przez komórkę jajową już na etapie wczesnej zygoty (na poziomie przedjądrzy), ale jest to zależne od skali i rodzaju uszkodzeń DNA, bowiem niektóre zaburzenia genetyczne przekraczają możliwości naprawcze oocyty. Brak naprawy DNA może skutkować spontanicznymi przedimplantacyjnymi poronieniami lub też może mieć miejsce tolerancja uszkodzeń materiału genetycznego. W takich przypadkach donoszenie ciąży może wiązać się ze wzrostem ryzyka pojawienia się m.in.

zaburzeń genetycznych i epigenetycznych u potomstwa (*Aitken i De Iuliis, 2007; Gavrieliouk i Aitken, 2015; Gill i wsp., 2018; Martin, 2016; Ménézo i wsp., 2010; Perry, 2015; Slama i wsp., 2005*) (rycina 1).

■ Choroby u potomstwa

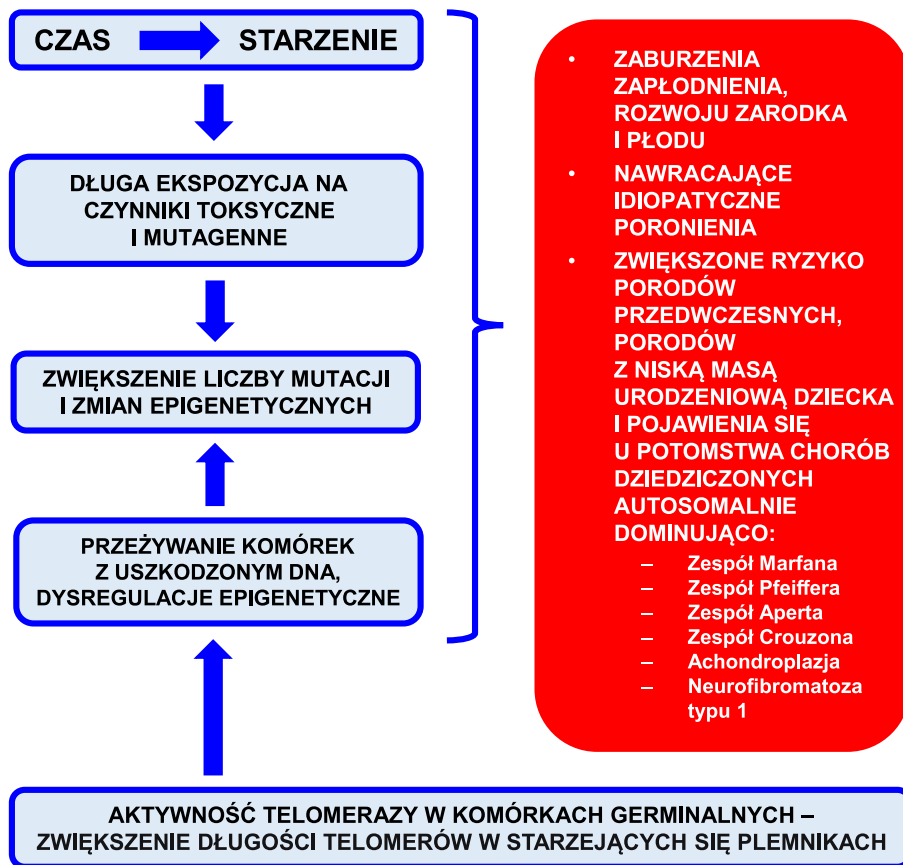
Dzieci ojców >45. r.ż., >50. r.ż. częściej rodzą się przedwcześnie (37. lub 32. tydzień rozwoju) oraz częściej mają niską masę urodzeniową (*Alio i wsp., 2012; Ramasamy i wsp., 2015; Sartorius i Nieschlag, 2010; Zitzmann, 2013*). Wykazano również, że częściej dochodzi do śmierci płodu, gdy ojciec ma ≥40. r.ż., >45. r.ż., >50. r.ż. (*Alio i wsp., 2012; Nybo-Andersen i Urhøj, 2017; Puscheck i Jeyendran, 2007; Urhøj i wsp., 2017a; Zhu i wsp., 2008*). Ponadto wiek mężczyzny może wpływać niekorzystnie na zdrowie potomstwa (rycina 1). Wraz z wiekiem pojawiają się zmiany epigenetyczne¹, które mimo iż nie zmieniają sekwencji DNA, mogą m.in. zmniejszać ekspresję genów mających wpływ na proces zapłodnienia, implantacji i rozwój zarodka. Do czynników epigenetycznych zaliczamy również szeroko pojęty styl życia (dieta, aktywność fizyczna, palenie papierosów) oraz narażenie na toksyczne substancje. Efekty zmian epigenetycznych są trwałe i mogą być dziedziczone nie tylko w pierwszym, ale także drugim i kolejnych pokoleniach (*Aitken, 2017; Curley i wsp., 2011; Herati i wsp., 2017; Sharma i wsp., 2015*).

Wraz z zaawansowanym wiekiem mężczyzny wzrasta ryzyko chorób u potomstwa, które mogą być wynikiem akumulacji mutacji pojawiających się *de novo* w męskich komórkach germinalnych. W trakcie spermatogenezy u mężczyzny dochodzi do licznych podziałów mitotycznych, które sprzyjają powstawaniu mutacji. Uważa się, że wraz z wiekiem mężczyzny co roku może pojawić się od 1 do 2 nowych mutacji, szczególnie niebezpieczne są te zmieniające funkcję genu (przesuwające ramkę odczytu, missensowne, nonsensowne czy mutacje splicingowe) (*Gratten i wsp., 2016; Janecka i wsp., 2017; Neale i wsp., 2012; Sanders i wsp., 2012; Urhøj i wsp., 2017a*). Zwiększają one ryzyko pojawienia się chorób takich jak autyzm² czy schizofrenia³ (*Aitken, 2017; Kong i wsp., 2012; Sharma i wsp., 2015*).

1 Zmiany epigenetyczne – modyfikacje genomu inne niż zmiany sekwencji nukleotydów w DNA (np. metylacje DNA, modyfikacje histonów, zmiany konformacji struktury chromatyny), powodowane czynnikami zewnętrznymi, mogące dziedziczyć się z pokolenia na pokolenie (*Sharma i wsp., 2015*).

2 Autyzm, zaburzenia ze spektrum autyzmu – etiologia nie jest znana, obserwuje się częstsze rodzinne występowanie schorzenia, częstość zachorowania szacuje się na 1:100, objawia się zaburzeniami poznawczymi, izolacją od świata zewnętrznego, niezdolnością do wytworzenia relacji z ludźmi i komunikowania uczuć (*Lisik, 2014*).

3 Schizofrenia – zaburzenie funkcji mózgu, wpływające na myśli, uczucia i działania chorego, częstość zachorowań szacuje się na 1:100. Objawy rozwijają się stopniowo lub pojawiają się nagle i mogą się różnić w zależności od pacjenta. Choroba ewoluuje w cyklach remisji i nawrotów. Objawy to momenty oderwania od rzeczywistości z wytworzeniem urojeń, omamów, emocjonalne zaburzenia i zdeorganizowane zachowanie. Prowadzi do wyraźnej zmiany osobowości, izolacji społecznej, zawodowej niepełnosprawności, upośledzenia funkcji poznawczych (*Millier i wsp., 2014*).



Ryc. 1. Wpływ wieku mężczyzny na rozwój zarodka, uzyskanie ciąży i zdrowie potomstwa. Według Zitzmann (2013), zmodyfikowane

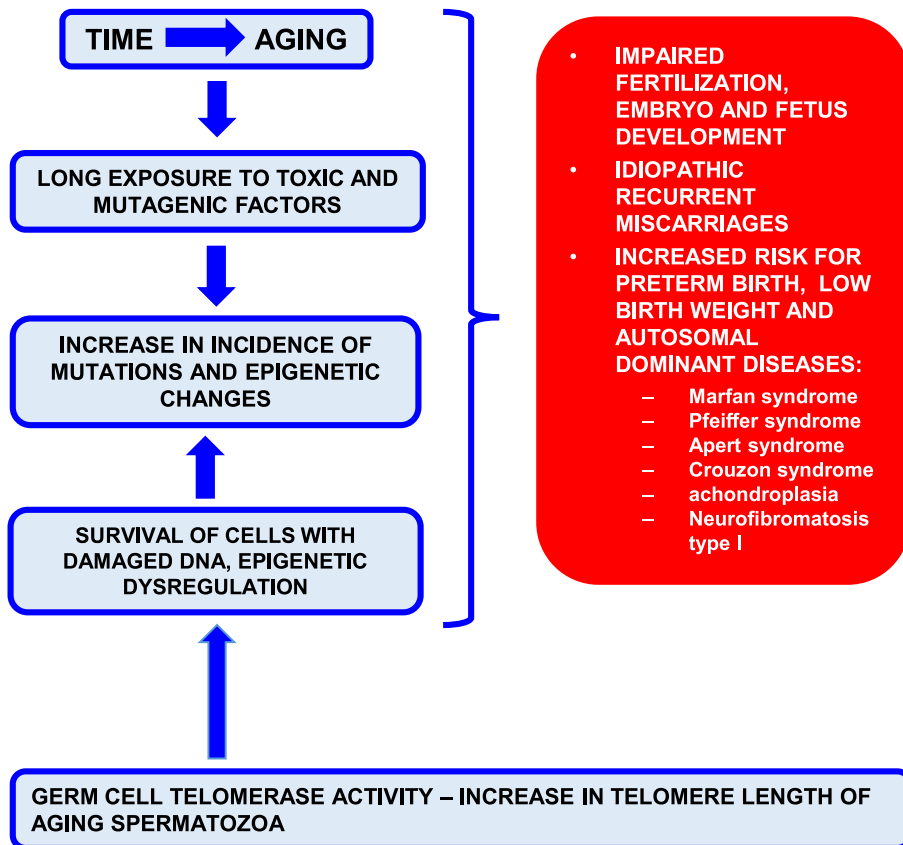


Fig. 1. The effect of male age on the embryo development, achieve pregnancy and health of offspring. According to Zitzmann (2013), modified

Wraz z wiekiem wzrasta liczba delecji oraz duplikacji w materiale genetycznym plemników (*Sharma i wsp.*, 2015). *Sartorelli i wsp.* (2001) wykazali, że u mężczyzn między 59.–74. r.ż. częściej występują aberracje chromosomalne w porównaniu z mężczyznami między 23.–29. r.ż. (*Templado i wsp.*, 2011). Obserwuje się także wraz z wiekiem mężczyzn (36.–60. r.ż. vs. 18.–35. r.ż. lub >50. r.ż.) wzrost disomii XY (*Sloter i wsp.*, 2004; *Wiener-Megnazi i wsp.*, 2012), co potwierdzają korelacje między wiekiem mężczyzn a częstością występowania plemników XY. Wzrost disomii XY zwiększa ryzyko wystąpienia zespołu Klinefeltera⁴ (*Lowe i wsp.*, 2001), szczególnie u dzieci mężczyzn >39. r.ż. ze stwierdzoną niepłodnością idiopatyczną (*Asada i wsp.*, 2000). Ryzyko wystąpienia u dziecka zespołu Klinefeltera po ukończeniu przez ojca 50. r.ż. wg *McIntosh i wsp.* (1995) wzrasta nawet dwukrotnie, w porównaniu z mężczyznami między 25.–29. r.ż. Wykazano także, iż po 55. r.ż. może zmniejszać się stosunek plemników X/Y (*Stone i wsp.*, 2013). U mężczyzn niepłodnych wiek koreluje dodatnio z częstością diploidii ($r = 0,544$) (*Brahem i wsp.*, 2011). Rozważa się również związek między wiekiem mężczyzn a występowaniem innych aneuploidii dotyczących chromosomów autosomalnych oraz płciowych. Wykazanie jednak tego związku nie jest łatwe ze względu na silny wpływ wieku matki na występowanie aberracji liczbowych chromosomów (*Conti i Eisenberg*, 2016; *Zhu i wsp.*, 2005). Niemniej jednak potwierdzono, że zaawansowany wiek mężczyzny (40.–44. r.ż.) zwiększa ryzyko wystąpienia zespołu Downa, gdy partnerka ma >35. r.ż. (*Ramasamy i wsp.*, 2015).

Sugeruje się, że wraz z wiekiem partnera aktywność telomerazy w męskich komórkach rozrodczych nie zmniejsza się, co powoduje wydłużanie telomerów chróniących chromosomy przed ich skracaniem. Zjawisko to może powodować przeżywanie komórek z uszkodzonym materiałem genetycznym (nie będą poddane naturalnemu procesowi apoptozy) i nieść ryzyko przekazania powstałych mutacji kolejnym pokoleniom (*Johnson i wsp.*, 2015; *Zitzmann*, 2013) (rycina 1).

Choroby genetyczne u potomstwa związane z wiekiem ojca są w większości dziedziczone autosomalnie dominująco. Pierwszą, którą powiązano z zaawansowanym wiekiem mężczyzny >35.–40. r.ż., jest achondroplazja⁵. Odpowiada za nią mutacja genu kodującego receptor 3 dla czynnika wzrostu fibroblastów (*FGFR3*, ang. *fibroblast growth factor receptor 3*), a zasadniczym objawem

jest karłowatość (*Conti i Eisenberg*, 2016; *Wright i Irving*, 2012). Kolejną chorobą jest zespół Aperta⁶ (ryzyko wzrasta >37. r.ż.), powodowany mutacją genu kodującego receptor 2 dla czynnika wzrostu fibroblastów (*FGFR2*, ang. *fibroblast growth factor receptor 2*), objawiający się m.in. przedwczesnym zarośnięciem szwów czaszkowych (kraniosynostoza), syndaktylią, malformacjami twarzoczaszki oraz upośledzeniem umysłowym (*Conti i Eisenberg*, 2016; *Liu i wsp.*, 2013). Wystąpienie zespołu Crouzona⁷ i Pfeiffera⁸ (wzrost ryzyka >50. r.ż.) powodują mutacje w obrębie genów – *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*. Obie choroby objawiają się kraniosynostozą, wytrzeszczem oczu i opóźnieniem rozwoju (*Conti i Eisenberg*, 2016; *Glaser i wsp.*, 2000; *Toriello i Meck*, 2008). Zespół Marfana⁹ jest również chorobą genetyczną związaną z zaawansowanym wiekiem mężczyzny (>40. r.ż.), odpowiada za nią mutacja w genie kodującym białko – fibrylinę (*FBN1*, ang. *fibrillin-1 gene*). Objawia się ona zmianami wielonarządowymi, najbardziej charakterystyczne związane są z narządem wzroku, układem ruchu, sercem i naczyniami krwionośnymi (*Keane i Pyeritz*, 2008; *Zitzmann*, 2013). Podobnie zespół Waardenburga¹⁰, za który odpowiadają mutacje w obrębie genów kodujących: 1) czynnik transkrypcyjny zawierający domenę *paired* (*PAX3*, ang. *paired box 3 gene*), 2) czynnik transkrypcyjny związany z mikroftalmią (*MITF*, ang. *microphthalmia associated transcription factor*), 3) czynnik transkrypcyjny z domeną HMG związany z białkami Sry (*SOX10*, ang. *Sry-related HMG box*), 4) gen receptora typu B dla endoteliny (*EDNRB*, ang. *endothelin receptor B gene*) i 5) endotelinę (*EDN3*, ang. *endothelin 3 gene*). Objawami zespołu Waardenburga są niedosłuch czuciowo-nerwowy różnego stopnia, zaburzenia barwnikowe skóry oraz włosów, jasne, czasem różnobarwne tęczówki (*Puscheck i Jeyendean*, 2007;

6 Zespół Aperta – choroba genetycznie uwarunkowana, częstość występowania szacowana jest na 1:65 000. Obraz kliniczny charakteryzuje się krótkogłowiem, płytkimi oczodołami, szeroko rozstawionymi gałkami ocznymi, hipoplazją środkowej części twarzy, hipoplazją szczęki, rozszczepem podniebienia (*Liu i wsp.*, 2013).

7 Zespół Crouzona – choroba genetycznie uwarunkowana, częstość występowania szacowana jest na 16:1 000 000. Obraz kliniczny obejmuje przedwczesne zarośnięcie szwów czaszkowych, często hipoplazję śródmózgową, hipoplazję szczęki, sporadycznie niedrożność górnych dróg oddechowych, prognatyzm żuchwy, przepełnienie górnych zębów i łukowate zęby w kształcie litery V, wąskie, wysokie lub rozszczepione podniebienie i podwójny język (*Balyen i wsp.*, 2017; *Ko*, 2016).

8 Zespół Pfeiffera – choroba genetycznie uwarunkowana, częstość występowania szacowana jest na 1:100 000. Obraz kliniczny obejmuje kraniosynostozy (zarośnięcie szwów czaszkowych) różnego stopnia, krótkie, szerokie kciuki, duże palce, syndaktylię, nieprawidłowości w budowie jamy ustnej oraz zębów oraz trudności w nauce (*Hassona i wsp.*, 2017).

9 Zespół Marfana – choroba genetycznie uwarunkowana, częstość występowania szacowana jest na 1:3000–5000. Obraz kliniczny obejmuje skoliozę, osłabienie mięśni, nieprawidłowości w układzie krwionośnym – w tym zaburzenia pracy serca, wypadnięcie zastawki mitralnej, zmiany w narządzie wzroku – krótkowzroczność, zwichnięcie soczewki, a także wysoki wzrost chorych (*Keane i Pyeritz*, 2008).

10 Zespół Waardenburga – zespół chorobowy genetycznie uwarunkowany, częstość występowania szacowana jest na 1:40 000, objawiający się wrodzoną głuchotą lub niedosłuchem, zaburzeniami barwnikowymi skóry, włosów i oczu, zwiększoną odległością między wewnętrznymi kącikami oczu, nieprawidłowościami kończyn górnych (*Otręba i wsp.*, 2013).

4 Zespół Klinefeltera – choroba powodowana aberracją liczbą chromosomów X (47,XXY), częstość zachorowań szacowana jest na 1:1000–2000. Objawy pojawiają się od środkowego okresu dojrzewania (stadium GIII wg klasyfikacji Tannera), obserwujemy hipogonadyzm hipergonadotropowy związany z degeneracją struktury i upośledzeniem czynności jąder. Często jedyną cechą kliniczną są małe jądra, a pacjenci są bezpłodni (*Purwin i Słowikowska-Hilczner*, 2015; *Tahmasbpour i wsp.*, 2014).

5 Achondroplazja – choroba genetycznie uwarunkowana, częstość występowania szacowana jest na 1:10 000–30 000. Obraz kliniczny charakteryzuje się karłowatością, nieproporcjonalną długością kości proksymalnych, zaburzoną budową twarzoczaszki (*Wright i Irving*, 2012).

Otręba i wsp., 2013). Do innych chorób pojawiających się u dzieci mężczyzn ≥ 40 . r.ż. lub > 50 . r.ż. zaliczamy neurofibromatozę typu 1¹¹, za którą odpowiada mutacja w genie kodującym neurofibrominę – białko regulatorowe (*NF1*, ang. *neurofibromin-1 gene*). Objawami są zaburzenia barwnikowe skóry oraz predyspozycje do występowania łagodnych i złośliwych nowotworów układu nerwowego (*Dubov i wsp.*, 2016; *Herati i wsp.*, 2017). Ścisłe powiązane z wiekiem mężczyzny jest także występowanie mutacji genów (RET, ang. *related to multiple endocrine neoplasia*), które predysponują do powstawania guzów w gruczołach endokrynnych (*Ramasamy i wsp.*, 2015).

Zaawansowany wiek ojca wpływa również na zachowanie oraz zdrowie psychiczne potomstwa. Chociaż dowody na ten związek są silne, nie odkryto dotychczas ich patomechanizmu. Wśród neuropsychiatrycznych zaburzeń wymienia się choroby ze spektrum autyzmu (ASD, ang. *autism spectrum disorders*), które powodują nieprawidłowości w interakcjach społecznych oraz komunikacji, powtarzalne i stereotypowe zachowania oraz ograniczone zainteresowania. Objawy te częściej obserwuje się je u dzieci ojców, którzy ukończyli 40. r.ż. Do chorób psychicznych należy również schizofrenia, ryzyko jej wystąpienia u potomstwa rośnie nawet o 50% wraz ze wzrostem wieku ojca o każde 10 lat (*Conti i Eisenberg*, 2016). U dzieci ojców po 50. r.ż. wzrasta także ryzyko (1,37–1,6-krotnie) zaburzeń afektywnych dwubiegunowych¹², w przebiegu których pojawiają się zespoły maniakalne, depresja często powiązana z próbami samobójczymi oraz nadużywaniem leków (*Conti i Eisenberg*, 2016; *Frans i wsp.*, 2008; *Sharma i wsp.*, 2015; *Sipos i wsp.*, 2004). Według *Lehrer i wsp.* (2016) po 45. r.ż. ryzyko zachorowania potomstwa na zaburzenia afektywne dwubiegunowe wzrasta niemal dwukrotnie w porównaniu do mężczyzn między 20.–24. r.ż.

Obserwuje się także wpływ wieku mężczyzn na ryzyko pojawienia się u potomstwa nowotworów centralnego układu nerwowego, sutka oraz białaczek (*Conti i Eisenberg*, 2016; *Harris i wsp.*, 2017; *Murray i wsp.*, 2002; *Ramasamy i wsp.*, 2015; *Sergentanis i wsp.*, 2015). Wraz ze wzrostem wieku ojca o każde 5 lat ryzyko wystąpienia ostrej białaczki limfoblastycznej rośnie nawet o 13% (*Urhoj i wsp.*, 2017b). Częściej rodzą się dzieci z wadami serca (ubytkami przegrody międzykomorowej, międzyprzedsionkowej; > 35 . r.ż.), transpozycją dużych naczyń (> 40 . r.ż., > 45 . r.ż.), wadami cewy nerwowej (> 45 . r.ż., > 50 . r.ż.), anencefalią (> 40 . r.ż.) oraz przetoką tchawiczo-przełykową (30.–34. r.ż.) (*Sharma i wsp.*, 2015).

11 Neurofibromatoza typu 1 – choroba von Recklinghausena, zespół chorobowy genetycznie uwarunkowany, częstość występowania szacowana jest na 1:3000. Obraz kliniczny charakteryzuje się obecnością tzw. guzów Lisha stanowiących zmiany typu hamartoma tęczówek oraz rozwój szeregu łagodnych nowotworów zlokalizowanych w skórze i ośrodkowym układzie nerwowym (*Bikowska-Opalach i Jackowska*, 2013).

12 Zaburzenia afektywne dwubiegunowe – to przewlekłe choroby psychiczne charakteryzujące się naprzemiennymi epizodami manii, hipomanii oraz depresji lub mieszaniną cech maniakalnych i depresyjnych. Występują z częstotliwością 3–10:100 000 (*Bobo*, 2017).

■ Piśmiennictwo

- Aitken R.J.*: DNA damage in human spermatozoa; important contributor to mutagenesis in the offspring. *Transl Androl Urol*. 2017, S761–S764. doi: 10.21037/tau.2017.09.13. PMID: 29082208.
- Aitken R.J.*: Human spermatozoa: revelations on the road to conception. *F1000Prime Rep*. 2013, 1, 5–39. doi: 10.12703/P5-39. PMID: 24167720.
- Aitken R.J., De Iulius G.N.*: Origins and consequences of DNA damage in male germ cells. *Reprod Biomed Online*. 2007, 14, 727–33. PMID: 17579989.
- Alio A.P., Salihi H.M., McIntosh C., August E.M., Weldeselasse H., Sanchez E. i wsp.*: The effect of paternal age on fetal birth outcomes. *Am J Mens Health*. 2012, 6 (5), 427–435. doi: 10.1177/1557988312440718. PMID: 22564913.
- Asada H., Sueoka K., Hashiba T., Kuroshima M., Kobayashi N., Yoshimura Y.*: The effects of age and abnormal sperm count on the nondisjunction of spermatozoa. *J Assist Reprod Genet*. 2000, 17, 51–59. PMID: 10754784.
- Balyen L., Deniz Balyen L.S., Pasa S.*: Clinical characteristics of Crouzon syndrome. *Oman J Ophthalmol*. 2017, 10, 120–122. doi: 10.4103/0974-620X.209111. PMID: 28757702.
- Belloc S., Cohen-Bacrie P., Benkhalifa M., Cohen-Bacrie M., De Mouzon J., Hazout A. i wsp.*: Effect of maternal and paternal age on pregnancy and miscarriage rates after intrauterine insemination. *Reprod Biomed Online*. 2008, 17(3), 392–397. PMID: 18765010.
- Belloc S., Hazout A., Zini A., Merviel P., Cabry R., Chahine H. i wsp.*: How to overcome male infertility after 40: Influence of paternal age on fertility. *Maturitas*. 2014, 78, 22–29. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.02.011. PMID: 24680129.
- Bikowska-Opalach B., Jackowska T.*: Nerwiakowłóknakowatość typu 1 – opis obrazu klinicznego oraz molekularnych podstaw rozwoju choroby. *Dev Period Med*. 2013, 17 (4), 334–340.
- Bobo W.V.*: The diagnosis and management of bipolar I and II disorders: Clinical practice update. *Mayo Clin Proc*. 2017, 92 (10), 1532–1551. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.06.022. PMID: 28888714.
- Brahem S., Mehdi M., Elghezal H., Saad A.*: The effects of male aging on semen quality, sperm DNA fragmentation and chromosomal abnormalities in an infertile population. *J Assist Reprod Genet*. 2011, 28, 425–432. doi: 10.1007/s10815-011-9537-5. PMID: 21287403.
- Conti S.L., Eisenberg M.L.*: Paternal aging and increased risk of congenital disease, psychiatric disorders, and cancer. *Asian J Androl*. 2016, 18 (3), 420–424. doi: 10.4103/1008-682X.175097. PMID: 26975491.
- Curley J.P., Mashoodh R., Champagne F.A.*: Epigenetics and the origins of paternal effects. *Horm Behav*. 2011, 59, 306–314. doi: 10.1016/j.yhbeh.2010.06.018. PMID: 20620140.
- Dain L., Auslander R., Dirnfeld M.*: The effect of paternal age on assisted reproduction outcome. *Fertil Steril*. 2011, 95 (1), 1–8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.08.029. PMID: 20932518.
- de La Rochebrochard E., Thonneau P.*: Paternal age ≥ 40 years: an important risk factor for infertility. *Am J Obstet Gynecol*. 2003, 189, 901–905. PMID: 14586322.
- 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, 1649–1656. PMID: 12042293.
- Dubov T., Toledano-Alhadeff H., Bokstein F., Constantini S., Ben-Shachar S.*: The effect of parental age on the presence of de novo mutations – Lessons from neurofibromatosis type I. *Mol Genet Genomic Med*. 2016, 4, 480–486. doi: 10.1002/mgg3.222. PMID: 27468422.
- Ferreira R.C., Braga D.P., Bonetti T.C., Pasqualotto F.F., Iaconelli A. Jr., Borges E. Jr.*: Negative influence of paternal age on clinical intracytoplasmic sperm injection cycle outcomes in oligozoospermic patients. *Fertil Steril*. 2010, 93 (6), 1870–1874. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.043. PMID: 19409557.
- Frans E.M., Sandin S., Reichenberg A., Lichtenstein P., Långström N., Hultman C.E.*: Advancing paternal age and bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2008, 65, 1034–40. doi: 10.1001/archpsyc.65.9.1034. PMID: 18762589.
- Frattarelli J.L., Miller K.A., Miller B.T., Elkind-Hirsch K., Scott R.T. Jr.*: Male age negatively impacts embryo development and reproductive outcome in donor oocyte assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril*. 2008, 90, 97–103. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.06.009. PMID: 17765235.

- García-Ferreira J., Luna D., Villegas L., Romero R., Zavala P., Hilario R. *i wsp.*: High Aneuploidy Rates Observed in Embryos Derived from Donated Oocytes are Related to Male Aging and High Percentages of Sperm DNA Fragmentation. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2015, 11, 9, 21–27. doi: 10.4137/CMRH.S32769. PMID: 26604851.
- Gavrieliouk D., Aitken R.J.: damage to sperm DNA mediated by reactive oxygen species: its impact on human reproduction and the health trajectory of off spring. *Adv Exp Med Biol*. 2015, 868, 23–47. doi: 10.1007/978-3-319-18881-2_2. PMID: 26178844.
- Gill K., Rosiak A., Gaczarzewicz D., Jakubik J., Kurzawa R., Kazienko A. *i wsp.*: The effect of human sperm chromatin maturity on ICSI outcomes. *Hum Cell*, 2018, praca przyjęta do druku. doi: 10.1007/s13577-018-0203-4
- Glaser R.L., Jiang W., Boyadjiev S.A., Tran A.K., Zachary A.A., Van Maldergem L. *i wsp.*: Paternal origin of FGFR2 mutations in sporadic cases of Crouzon syndrome and Pfeiffer syndrome. *Am J Hum Genet*. 2000, 66(3), 768–777. doi: 10.1086/302831. PMID: 10712195.
- Gratten J., Wray N.R., Peyrot W.J., McGrath J.J., Visscher P.M., Goddard M.E.: Risk of psychiatric illness from advanced paternal age is not predominantly from de novo mutations. *Nat Genet*. 2016, 48 (7), 718–724. doi: 10.1038/ng.3577. PMID: 27213288.
- Harris B.S., Bishop K.C., Kemeny H.R., Walker J.S., Rhee E., Kuller J.A.: Risk Factors for Birth Defects. *Obstet Gynecol Surv.*, 2017, 72(2), 123–135. doi: 10.1097/OGX.0000000000000405. PMID: 28218773.
- Hassona Y., Al-Hadidi A., Ghlassi T.A., Dali H.E., Scully C.: Pfeiffer syndrome: oral healthcare management and description of new dental findings in a craniocynostosis. *Spec Care Dentist*. 2017, 258–262. doi: 10.1111/scd.12236. PMID: 28845899.
- Herati A.S., Zhelyazkova B.H., Butler P.R., Lamb D.J.: Age-related alterations in the genetics and genomics of the male germ line. *Fertil Steril*. 2017, 107, 319–323. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.12.021. PMID: 28160920.
- Janecka M., Mill J., Basson M.A., Goriely A., Spiers H., Reichenberg A. *i wsp.*: Advanced paternal age effects in neurodevelopmental disorders—review of potential underlying mechanisms *Transl Psychiatry*. 2017, 31, 7. doi: 10.1038/tp.2016.294. PMID: 28140401.
- Johnson S.L., Dunleavy J., Gemmill N.J., 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. PMID: 25462195.
- Katib A.A., Al-Hawsawi K., Motair W., Bawa A.M.: Secondary infertility and the aging male, overview. *Cent European J Urol*. 2014, 67, 184–188. doi: 10.5173/ceju.2014.02.art13. PMID: 25140235.
- Keane M.G., Pyeritz R.E.: Medical management of Marfan syndrome. *Circulation*. 2008, 27, 117, 2802–2813. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.693523. PMID: 18506019.
- Kidd S.A., Eskenazi B., Wyrobek A.J.: Effects of male age on semen quality and fertility: a review of the literature. *Fertil Steril*. 2001, 75, 237–248. PMID: 11172821.
- Kleinhaus K., Perrin M., Friedlander Y., Paltiel O., Malaspina D., Harlap S.: Paternal age and spontaneous abortion. *Obstet Gynecol*. 2006, 108, 369–377. doi: 10.1097/01.AOG.0000224606.26514.3a. PMID: 16880308.
- Klonoff-Cohen H.S., Natarajan L.: The effect of advancing paternal age on pregnancy and live birth rates in couples undergoing in vitro fertilization or gamete intrafallopian transfer. *Am J Obstet Gynecol*. 2004, 191 (2), 507–514. doi: 10.1016/j.ajog.2004.01.035. PMID: 15343228.
- Ko J.M.: Genetic syndromes associated with craniosynostosis. *J Korean Neurosurg Soc*. 2016, 59, 187–191. doi: 10.3340/jkns.2016.59.3.187. PMID: 27226847 PMID: PMC4877538.
- Kong A., Frigge M.L., Masson G., Besenbacher S., Sulem P., Magnusson G. *i wsp.*: Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature*. 2012, 23, 488, 471–475. DOI: 10.1038/nature11396. PMID: 22914163.
- Kovac J.R., Addai J., Smith R.P., Coward R.M., Lamb D.J., Lipshultz L.I.: The effects of advanced paternal age on fertility. *Asian J Androl*. 2013, 15, 723–728. doi: 10.1038/aja.2013.92. PMID: 23912310.
- Lehrer D.S., Pato M.T., Nahhas R.W., Miller B.R., Malaspina D., Buckley P.F. *i wsp.*: Paternal age effect: Replication in schizophrenia with intriguing dissociation between bipolar with and without psychosis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2016, 171, 495–505. doi: 10.1002/ajmg.b.32334. PMID: 26183902.
- Lisik M.Z.: Molekularne podłoże zaburzeń ze spektrum autyzmu. *Psychiatr Pol*. 2014, 48, 689–700.
- Liu C., Cui Y., Luan J., Zhou X., Han J.: The molecular and cellular basis of Apert syndrome. *Intractable Rare Dis Res*. 2013, 2, 115–122. doi: 10.5582/iridr.2013.v2.4.115. PMID: 25343114.
- Louis J.F., Thoma M.E., Sorensen D.N., McLain A.C., King R.B., Sundaram R. *i wsp.*: The prevalence of couple infertility in the United States from a male perspective: evidence from a nationally representative sample. *Andrology*. 2013, 1, 741–748. doi: 10.1111/j.2047-2927.2013.00110.x. PMID: 23843214.
- Lowe X., Eskenazi B., Nelson D.O., Kidd S., Alme A., Wyrobek A.J.: Frequency of XY sperm increases with age in fathers of boys with Klinefelter syndrome. *Am J Hum Genet*. 2001, 69, 1046–1054. doi: 10.1086/323763. PMID: 11582569.
- Luna M., Finkler E., Barritt J., Bar-Chama N., Sandler B., Copperman A.B. *i wsp.*: Paternal age and assisted reproductive technology outcome in ovum recipients. *Fertil Steril*. 2009, 92, 1772–1775. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.05.036. PMID: 19539905.
- Martin L.J.: Cell interactions and genetic regulation that contribute to testicular Leydig cell development and differentiation. *Mol. Reprod. Dev*. 2016, 83, 470–487. DOI: 10.1002/mrd.22648 PMID: 27079813.
- McIntosh G.C., Olshan A.F., Baird P.A.: Paternal age and the risk of birth defects in off spring. *Epidemiology*. 1995, 6, 282–288.
- Ménézo Y., Dale B., Cohen M.: DNA damage and repair in human oocytes and embryos: a review. *Zygote*. 2010, 18, 357–365. doi: 10.1017/S0967199410000286. PMID: 20663262.
- Millier A., Schmidt U., Angermeyer M.C., Chauhan D., Murthy V., Toumi M. *i wsp.*: Humanistic burden in schizophrenia: a literature review. *J Psychiatr Res*. 2014, 54, 85–93. doi: 10.1016/j.jpsychires.2014.03.021. PMID: 24795289.
- Murray L., McCarron P., Bailie K., Middleton R., Davey Smith G., Dempsey S. *i wsp.*: Association of early life factors and acute lymphoblastic leukaemia in childhood: historical cohort study. *Br J Cancer*. 2002, 1, 86, 356–361. doi: 10.1038/sj.bjc.6600012. PMID: 11875699.
- Neale B.M., Kou Y., Liu L., Ma'ayan A., Samocha K.E., Sabo A. *i wsp.*: Patterns and rates of exonic de novo mutations in autism spectrum disorders. *Nature*. 2012, 485, 242–245. doi: 10.1038/nature11011. PMID: 22495311.
- Nybo-Andersen A.M., Olsen J.: The Danish National Birth Cohort: selected scientific contributions within perinatal epidemiology and future perspectives. *Scand J Public Health*. 2011, 39, 115–120. doi: 10.1177/1403494811407674. PMID: 21775368.
- Nybo-Andersen A.M., Urhoj S.K.: Is advanced paternal age a health risk for the offspring? *Fertil. Steril*. 2017, 107, 312–318. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.12.019. PMID: 28088314.
- Otręba M., Miliński M., Buszman E., Wrześniok D., Beberok A.: Hipomelanocytozy dziedziczne: rola genów PAX3, SOX10, MITF, SNAI2, KIT, EDN3 i EDNRB. *Postepy Hig Med Dosw (online)* 2013, 67, 1109–1118. doi: 10.5604/17322693.1077722.
- Perry M.: Chemically induced DNA damage and sperm and oocyte repair machinery: the story gets more interesting. *Asian J Androl*. 2015. doi: 10.4103/1008-682X.156118. PMID: 25994653.
- Purwin T., Stowikowska-Hilczner J.: Zespół Klinefeltera – aktualne zalecenia odnośnie postępowania medycznego. *Androl Online*. 2015, 2(2), 12–24. [przeglądany: 12.11.2017 r.]. Dostępny w: <http://www.postepyandrologii.pl>
- Puscheck E.E., Jayendran R.S.: The impact of male factor on recurrent pregnancy loss. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007, 19, 222–228. doi: 10.1097/GCO.0b013e32813e3ff0. PMID: 17495637.
- Ramasamy R., Chiba K., Butler P., Lamb D.J.: Male biological clock: a critical analysis of advanced paternal age. *Fertil Steril*. 2015, 103 (6), 1402–1406. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.03.011. PMID: 25881878.
- Sanders S.J., Murtha M.T., Gupta A.R., Murdoch J.D., Raubeson M.J., Willsey A.J. *i wsp.*: De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature*. 2012, 485, 237–241. doi: 10.1038/nature10945. PMID: 22495306.
- Sartorius G.A., Nieschlag E.: Paternal age and reproduction. *Hum Reprod Update*. 2010, 16, 65–79. doi: 10.1093/humupd/dmp027. PMID: 19696093.

- Sartorelli E.M., Mazzucatto L.F., de Pina-Neto J.M.: Effect of paternal age on human sperm chromosomes. *Fertil Steril*. 2001, 76, 1119–1123. PMID: 11730737.
- Sergentanis T.N., Thomopoulos T.P., Gialamas S.P., Karalexi M.A., Biniaris-Georgallis S.I., Kontogeorgi E. *i wsp.*: Risk for childhood leukemia associated with maternal and paternal age. *Eur J Epidemiol*. 2015, 30, 1229–1261. doi: 10.1007/s10654-015-0089-3. PMID: 26537708.
- Sharma R.K., Agarwal A., Rohra V.K., Assidi M., Abu-Elmagd M., Turki R.F.: Effects of increased paternal age on sperm quality, reproductive outcome and associated epigenetic risks to offspring. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015, 19, 13–35. doi: 10.1186/s12958-015-0028-x. PMID: 25928123.
- Simon L., Murphy K., Shamsi M.B., Liu L., Emery B., Aston K.I. *i wsp.*: Paternal influence of sperm DNA integrity on early embryonic development. *Hum Reprod*. 2014, 29, 2402–2412. doi: 10.1093/humrep/deu228. PMID: 25205757.
- Sipos A., Rasmussen F., Harrison G., Tynelius P., Lewis G., Leon D.A. *i wsp.*: Paternal age and schizophrenia: a population based cohort study. *BMJ*. 2004, 329–1070. doi: 10.1136/bmj.38243.672396.55. PMID: 15501901.
- Slama R., Bouyer J., Windham G., Fenster L., Werwatz A., Swan S.H.: Influence of paternal age on the risk of spontaneous abortion. *Am J Epidemiol*. 2005, 161 (9), 816–823. doi: 10.1093/aje/kwi097. PMID: 15840613.
- Sloter E., Nath J., Eskenazi B., Wyrobek A.J.: Effects of male age on the frequencies of germinal and heritable chromosomal abnormalities in humans and rodents. *Fertil Steril*. 2004, 81 (4), 925–943. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.07.043. PMID: 15066442.
- Stone B.A., Alex A., Werlin L.B., Marrs R.P.: Age thresholds for changes in semen parameters in men. *Fertil Steril*. 2013, 100, 952–958. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.05.046. PMID: 23809502.
- Tahmasbpour E., Balasubramanian D., Agarwal A.: A multi-faceted approach to understanding male infertility: gene mutations, molecular defects and assisted reproductive techniques (ART). *J Assist Reprod Genet*. 2014, 31, 1115–1137. doi: 10.1007/s10815-014-0280-6. PMID: 25117645.
- Templado C., Donate A., Giraldo J., Bosch M., Estop A.: Advanced age increases chromosome structural abnormalities in human spermatozoa. *Eur J Hum Gen*. 2011, 19, 145–151. doi: 10.1038/ejhg.2010.166. PMID: 21045871.
- Tesarik J., Greco E., Mendoza C.: Late, but not early, paternal effect on human embryo development is related to sperm DNA fragmentation. *Hum Reprod*. 2004, 19, 611–615. doi: https://doi.org/10.1093/humrep/deh127.
- Toriello H.V., Meck J.M.: Statement on guidance for genetic counseling in advanced paternal age. *Genet Med*. 2008, 10, 457–460. doi: 10.1097/GIM.0b013e318176fabb. PMID: 18496227.
- Urhoj S.K., Andersen P.K., Mortensen L.H., Davey Smith G., Nybo Andersen A.M.: Advanced paternal age and stillbirth rate: a nationwide register-based cohort study of 944,031 pregnancies in Denmark. *Eur J Epidemiol*. 2017a, 32(3), 227–234. doi: 10.1007/s10654-017-0237-z. PMID: 28271174.
- Urhoj S.K., Raaschou-Nielsen O., Hansen A.V., Mortensen L.H., Andersen P.K., Nybo Andersen A.M.: Advanced paternal age and childhood cancer in offspring: A nationwide register-based cohort study. *Int J Cancer*. 2017b, 140, 2461–2472. doi: 10.1002/ijc.30677. PMID: 28257590.
- Wiener-Megnazi Z., Auslender R., Dirnfeld M.: Advanced paternal age and reproductive outcome. *Asian J Androl*. 2012, 14, 69–76. doi: 10.1038/aja.2011.69. PMID: 22157982.
- Wright M.J., Irving M.D.: Clinical management of achondroplasia. *Arch Dis Child*. 2012, 97, 129–134. doi: 10.1136/adc.2010.189092. PMID: 21460402.
- Wu Y., Kang X., Zheng H., Liu H., Liu J.: Effect of paternal age on reproductive outcomes of in vitro fertilization. *PLoS One*. 2015, 9, 10, 0135734. doi: 10.1371/journal.pone.0135734. PMID: 26352861.
- Zhu J.L., Madsen K.M., Vestergaard M., Olesen A.V., Basso O., Olsen J.: Paternal age and congenital malformations. *Hum Reprod*. 2005, 20, 3173–3177. doi: 10.1093/humrep/dei186. PMID: 1600646.
- Zhu J.L., Vestergaard M., Madsen K.M., Olsen J.: Paternal age and mortality in children. *Eur J Epidemiol*. 2008, 23 (7), 443–447. doi: 10.1007/s10654-008-9253-3. PMID: 18437509.
- Zitzmann M.: Effects of age on male infertility. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013, 27, 617–628. doi: 10.1016/j.beem.2013.07.004. PMID: 24054934.