



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

KONFERENCJA POLSKIEGO TOWARZYSTWA ANDROLOGICZNEGO 19. DZIEŃ ANDROLOGICZNY

Kraków 17-18.11.2017
www.pta2017.pl

Sprawozdanie

W dniach 17 listopada do 18 listopada 2017 r. w Hotelu Qubus w Krakowie odbyła się Konferencja – 19. Dzień Andrologiczny organizowana przez Polskie Towarzystwo Andrologiczne (PTA). Praktyczną stroną organizacji tego wydarzenia zajęła się Fundacja dla Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (FUMED) przy współpracy Komitetu Organizacyjnego Sympozjum pod przewodnictwem prof. Barbary Bilińskiej i Komitetu Naukowego pod przewodnictwem prof. Jolanty Słowikowskiej-Hilczer.

Spotkanie poprzedził w dniu 16 listopada egzamin testowy z andrologii klinicznej, po raz pierwszy organizowany przez PTA. Uczestniczyło w nim 24 lekarzy, z których wszyscy uzyskali pozytywny wynik i otrzymali Certyfikat PTA z andrologii klinicznej.

Część naukową Konferencji rozpoczęło powitanie wygłoszone przez Przewodniczącą PTA, a jednocześnie Przewodniczącą Komitetu Naukowego, prof. dr hab. n. med. Jolanę Słowikowską-Hilczer oraz Przewodniczącą Komitetu Organizacyjnego prof. dr hab. n. biol. Barbarę Bilińską z Zakładu Endokrynologii Instytutu Zoologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Krótkie przemówienia wygłosili prof. dr hab. med. Wojciech Nowak, Rektor Uniwersytetu Jagiellońskiego oraz dr Dariusz Kościelniak, przedstawiciel Izby Lekarskiej w Krakowie, którzy zaszczylicili Konferencję swoją obecnością. Wręczono Nagrodę Młodych PTA im. Prof. Michała Bokińca, którą za 2016 r. otrzymała dr n. biol. Katarzyna Chojnacka z Uniwersytetu Jagiellońskiego

w Krakowie. Laureatka w krótkiej prezentacji przedstawiła nagrodzoną pracę.

Z dłuższym wykładem jako pierwszy wystąpił prof. n. prawn. Rafał Kubiak z Zakładu Prawa Medycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi na temat praw pacjenta do intymności i poszanowania godności. W sesjach naukowych wykłady wygłosili goście zagraniczni prof. Ewa Rajpert-De Meyts z Danii, prof. Aleksander Giwercman i prof. Yvonne Lundberg-Giwercman ze Szwecji, prof. Gerhard Van der Horst z Republiki Południowej Afryki, prof. Birute Žilajtiene z Litwy oraz dr George Kanakis z Grecji, delegat Greckiego Towarzystwa Andrologicznego. Ponadto wykłady wygłosiło wielu znakomitych wykładowców z Polski. Tematyka dotyczyła zagadnień związanych z męską płodnością, infekcjami męskich narządów płciowych, wpływem czynników środowiskowych na czynność męskiego układu płciowego. Omawiano także metody diagnostyczne i możliwości terapeutyczne w niepłodności. Poruszano także tematykę zaburzeń seksualnych u mężczyzn, chorób prostaty, nowotworów jąder i zaburzeń budowy prącia. Przedstawiciele nauk podstawowych przedstawili wyniki najnowszych badań związanych z fizjologią i patologią męskiego układu płciowego. Dużym zainteresowaniem cieszyła się także sesja krótkich prezentacji naukowych.

Spotkanie zakończyło się zaproszeniem Przewodniczącej PTA na Konferencję Polskiego Towarzystwa Andrologicznego w 2018 r. w Lublinie.

Streszczenia wykładów

Piotr Chłosta

PROSTATEKTOMIA I JEJ POWIKŁANIA

Katedra i Klinika Urologii Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie; e-mail: piotr.chlosta@uj.edu.pl

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów rak stercza jest drugim pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym u mężczyzn i łącznie stanowi ponad 13% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe. Szacuje się, że połowa mężczyzn pomiędzy 60. a 70. rokiem życia choruje na raka stercza. W przypadku raka stercza leczenie chirurgiczne nadal pozostaje najczęściej wybieraną metodą postępowania. Radykalna prostatektomia polega na usunięciu tkanki nowotworowej poprzez całkowite wycięcie stercza wraz z pęcherzykami nasiennymi i dystalnymi fragmentami nasieniowodów zwieńczone odtworzeniem połączenia pomiędzy cewką moczową i pęcherzem. U wybranych chorych usuwane są węzły chłonne miedniczne. Prostatektomię radykalną wykonuje się w klasyczny otwarty sposób, endoskopowo (laparoskopowa radykalna prostatektomia) lub laparoskopowo z asystą robota (telemanipulatora).

Wzrastająca dostępność technik endowizji umożliwia przeprowadzanie rozległych operacji onkologicznych z powodu raka gruczołu krokowego metodami laparoskopowymi, zmniejszając ryzyko powikłań śród- i pooperacyjnych w tym względzie. Niemniej należy dobitnie podkreślić, że żadna z nowoczesnych technik nie jest całkowicie od nich wolna. Częstość występowania nietrzymania moczu w dużym stopniu zależy od doświadczenia ośrodka, w którym operacja jest wykonywana. Umiarkowane do słabo nasilonych objawów nietrzymania moczu (wyciek kilku kropli moczu podczas kaszlu, kichania, wysiłku fizycznego) występuje u około 10% operowanych. Poprawa w zakresie trzymania moczu następuje wraz z czasem upływającym od operacji. Ogółem po upływie 12 miesięcy od prostatektomii prawidłowe trzymania moczu powraca u ponad 90% pacjentów. W wybranych przypadkach (nisko zaawansowany rak stercza, korzystne warunki anatomiczne) możliwe jest wykonanie prostatektomii z jednostronnym lub obustronnym zaoszczędzeniem pęczków naczyniowo-nerwowych, co zwiększa szansę pacjenta na zachowanie wzwodów. Jednak nawet pomimo zastosowania techniki oszczędzającej u większości chorych dochodzi do przejściowego upośledzenia funkcjonowania zachowanych nerwów jamistych, utrzymującego się przez kilka miesięcy. Po tym czasie u około 40% pacjentów z jednostronnym zaoszczędzeniem nerwów i 70% chorych, u których zachowano unerwienie obustronnie, dochodzi do powrotu spontanicznie występujących wzwodów prącia. Zwężenie zespolenia cewkowo-pęcherzowego występuje częściej po operacjach klasycznych. Po operacji usunięcia prostaty wykonanej techniką laparoskopową

powikłanie to występuje bardzo rzadko (poniżej 1% operowanych). Torbiel chłonna (tzw. limfocele) – to powstanie otorbionego zbiornika płynowego w miednicy mniejszej, zawierającego chłonkę (płyn krążący w układzie limfatycznym). Zbiornik taki może wytworzyć się szczególnie po rozległej limfadenektomii (wycięcie węzłów chłonnych miednicy mniejszej). Usunięcie znacznej ilości węzłów wykonuje się w przypadku podejrzenia wyższego stopnia zaawansowania choroby nowotworowej. Powstanie limfocele po laparoskopowej prostatektomii radykalnej jest rzadkim powikłaniem i dotyczy mniej niż 1% operowanych. Analiza powikłań pooperacyjnych po leczeniu radykalnym z powodu raka gruczołu krokowego, zapobieganie im oraz leczenie chorych z tego powodu są tematem niniejszego opracowania.

Przemysław Dudek

ZAPALENIE GRUCZOŁU KROKOWEGO

Klinika Urologii i Urologii Onkologicznej Szpital Uniwersytecki w Krakowie; e-mail: przemekdudek@o2.pl

Zapalenie gruczołu krokowego jest spowodowane infekcją bakteryjną. Należy także pamiętać o innych typach zapalenia oraz o zespole bólowym miednicy mniejszej, który należy odróżniać od ostrej i przewlekłej infekcji bakteryjnej. Patogen jest wykrywany rutynowymi metodami jedynie w 5–10% przypadków, co stanowi podstawę racjonalnej terapii. Pozostałych chorych leczy się empirycznie. *Escherichia coli* jest dominującym drobnoustrojem odpowiadającym za ostre zapalenie, lecz w zapaleniu przewlekłym spektrum patogenów jest znacznie szersze. Podstawowymi objawami są ból oraz dolegliwości związane z dolnymi drogami moczowymi. W badaniu palpacyjnym gruczoł krokowy jest tkliwy i obrzęknięty, lecz może być także niezmienny w zapaleniu przewlekłym. Aby zaplanować leczenie (szczególnie celowane), powinno się wykonywać posiewy ze środkowego strumienia moczu (zapalenie ostre) oraz test Mearesa–Stameya w przypadku zapalenia przewlekłego. Przewodniczące badanie ultrasonograficzne jest zarezerwowane jedynie dla przypadków, gdy podejrzewa się ropień gruczołu krokowego. Ostre bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego jest poważną chorobą objawiającą się wysoką gorączką, często z dreszczami, oraz silnymi dolegliwościami bólowymi. Antybiotyki podaje się parenteralnie. Terapię utrzymuje się przez 2–4 tyg. w zapaleniu ostrym i przez 4–6 tyg. w zapaleniu przewlekłym. Około 10% mężczyzn z ostrym zapaleniem gruczołu krokowego zgłasza retencję moczu. W takich przypadkach powinno się zaproponować cystostomię nadłonową, cewnikowanie lub przerywane cewnikowanie. Należy pamiętać także o innych rodzajach zapalenia gruczołu krokowego – zapaleniach niebakteryjnych zebranych pod nazwą zespołu bólowego miednicy mniejszej, który dzieli się na zapalny, niezapalny oraz asymptomatyczny.

Użyteczna podczas różnicowania tych stanów jest próba dwóch szklanek, kwestionariusze funkcji seksualnych, ocena przepływu cewkowego, zalegania moczu po mikcji i cytologii. Leczenie jest wielokierunkowe i zależne od dominujących objawów. Zastosowanie w leczeniu znajdują między innymi alfa-blokery, leki przeciwzapalne, miorelaksanty. Zalecana jest zmiana stylu życia oraz wsparcie psychologiczne. Leczenie zapalenia gruczołu krokowego stanowi wciąż wyzwanie. W samym USA w 2000 r. diagnostyka i leczenie pochłonęły 84 miliony dolarów.

Emilia Dziewirska¹, Renata Walczak-Jędrzejowska²,
Joanna Jurewicz¹, Katarzyna Marchlewska², Elżbieta
Oszukowska³, Jerzy Niedzielski⁴, Wojciech Hanke¹,
Paweł Kałużny¹, Jolanta Słowikowska-Hilcher²

EKSPOZYCJA NA CZYNNIKI ŚRODOWISKOWE – PARAMETRY NASIENIA ORAZ STĘŻENIE HORMONÓW PŁCIOWYCH U MŁODYCH POLSKICH MĘŻCZYZN – WSTĘPNE WYNIKI

¹Zakład Epidemiologii Środowiskowej, Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi; ²Zakład Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; ³II Klinika Urologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; ⁴Oddział Chirurgii i Urologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; e-mail: emilia.dziewirska@imp.lodz.pl

Problem braku potomstwa dotyczy prawie co piątą parę w wieku reprodukcyjnym w Europie. Za 20% niepowodzeń odpowiada czynnik męski, który w kolejnych 30–40% przyczynia się do problemów z zajściem w ciążę. Wiele czynników środowiskowych oraz styl życia mogą mieć wpływ na męską płodność. Celem badania była analiza wpływu czynników środowiskowych i stylu życia na płodność mężczyzn.

Uczestnikami badania byli młodzi mężczyźni (19–30) z populacji ogólnej. Od 209 mężczyzn zebrano szczegółowe dane na temat stanu zdrowia i stylu życia oraz uzyskano próbki nasienia, moczu i krwi. Zbadano podstawowe parametry nasienia (koncentracja, ruch całkowity, morfologia plemników) oraz stężenie hormonów (testosteron, estradiol, FSH, LH, inhibina B, AMH, prolaktyna i SHBG). W 150 próbkach moczu oznaczono stężenie triklosanu, bisfenolu A, oksybenzonu i wybranych parabenów. Średnie stężenia (\pm SD) tych substancji wynosiły odpowiednio: triklosan 3,98 \pm 112,18; bisfenol A 1,75 \pm 4,33; oksybenzon 7,33 \pm 58,34; metyloparaben 13,27 \pm 81,33; etyloparaben 1,11 \pm 21,12; butyloparaben 0,58 \pm 6,21.

Średni (\pm SD) wiek i wskaźnik BMI wynosiły odpowiednio 24,3 \pm 3,1 lat i 23,7 \pm 1,2 kg/m². Większość mężczyzn miała wykształcenie średnie (51,8%) i nie paliła papierosów (78,1%). Średnie (\pm SD) wartości koncentracji i ruchliwości plemników wynosiły odpowiednio 43,3 mln/ml \pm 2,8 i 54,3%. Średnie stężenia (\pm SD) hormonów wynosiły: FSH 2,1 \pm 1,9 mIU/mL, LH 3,2 \pm 1,6 mIU/mL, testosteron 16,1 \pm 1,5 nmol/L, estradiol

62,6 \pm 1,4 pmol/L, inhibina B 209,6 \pm 1,7 pg/mL, AMH 10,4 \pm 1,5 ng/mL, prolaktyna 10,5 \pm 1,6 ng/mL i SHBG 28,5 \pm 1,5 nmol/L. Wstępny model regresji liniowej wykazał, że koncentracja plemników była negatywnie związana z poziomem FSH i estradiolu ($p = 0,021$ i $p = 0,012$), co jest zgodne z wynikami wcześniejszych badań przeprowadzonych przez innych autorów. Dalsze analizy są konieczne w celu wyjaśnienia wpływu narażenia na czynniki środowiskowe na płodność mężczyzn.

Finansowanie badań: Narodowego Centrum Nauki nr UMO-2014/13/B/NZ7/02223 oraz grantu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi nr 503/1-089-03/503-11-002.

Monika Frączek¹, Małgorzata Piasecka², Maciej Kurpisz¹ MECHANIZMY PATOGENETYCZNE INFЕКCJI BAKTERYJNYCH W NASIENIU LUDZKIM. POTENCJALNE BIOMARKERY ZAPALNE W NASIENIU

¹Instytut Genetyki Człowieka w Poznaniu, Polska Akademia Nauk; ²Katedra i Zakład Histologii i Biologii Rozwoju, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie; e-mail: monika.fraczek@igcz.poznan.pl

Infekcje bakteryjne układu moczowo-płciowego u mężczyzn są narastającym problemem współczesnej andrologii, a kliniczne skutki ich działania mają miejsce dopiero po czasie i najczęściej bez uchwytnej przyczyny, trudnej do identyfikacji w obecnie uprawianej rutynowej diagnostyce seminologicznej. Nieliczne doniesienia literaturowe wskazują na udział niektórych szczepów patogennych w ograniczeniu zdolności zapładniającej plemników i sugerują udział procesu apoptozy i stresu oksydacyjnego jako potencjalnych mechanizmów odpowiedzialnych za powstawanie męskiej subpłodności/niepłodności związanej z lokalną infekcją bakteryjną. Przeprowadzenie kompleksowych badań z użyciem technik mikroskopowych i molekularnych w dwóch niezależnych modelach badawczych, tj. w różnych fazach infekcji bakteryjnej nasienia *in situ* oraz w autorskim modelu infekcji bakteryjnej nasienia *in vitro*, pozwoliło na uzyskanie pełnego obrazu zmian subkomórkowych w ejakulowanych plemnikach ludzkich, będących efektem skoordynowanego działania ww. procesów i jednocześnie charakterystycznych dla poszczególnych mediatorów zapalnych. Badania zwróciły również uwagę na udział procesu etozy związanego z eliminacją gamet męskich przez komórki zapalne, jako nowego procesu, który również może być zaangażowany w mechanizm upośledzenia struktury i funkcji ludzkich plemników w środowisku zapalnym.

Uzyskane wyniki po raz pierwszy wykazały wpływ gronkowców koagulazo-ujemnych i beztlenowych pałeczek gram-ujemnych na obniżenie integralności błon komórkowych plemników oraz zaburzenia procesów energetycznych w mitochondriach gamet męskich, które mogą

być bezpośrednią przyczyną ograniczenia ich funkcji. W świetle uzyskanych wyników ocena potencjału mitochondrialnego oraz asymetrii błon komórkowych plemników może stać się użytecznym narzędziem we wczesnej diagnostyce bezobjawowych infekcji bakteryjnych nasienia, natomiast oznaczanie stopnia peroksydacji lipidów w nasieniu może być podstawą do kwalifikacji niektórych pacjentów do suplementacji antyoksydacyjnej, jak również biomarkerem do monitorowania skuteczności takiej terapii i przywrócenia równowagi redox w nasieniu, co daje możliwość ograniczenia ekspansji procesu zapalnego w układzie moczowo-płciowym.

Uzyskane wyniki z jednej strony poszerzają wiedzę o etiopatogenezie infekcji bakteryjnych w nasieniu, z drugiej zaś mogą przyczynić się do zmian w postrzeganiu bezobjawowej bakteriospermii, zwłaszcza wywołanej przez szczepy saprofityczne, w klinicznej praktyce andrologicznej.

Finansowanie badań: MNiSzW (projekt nr N N407 283539), NCBiR (projekt nr N R13 0066 06), NCN (projekt nr 2015/19/B/NZ5/02241).

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

DOJRZAŁOŚĆ CHROMATYNY PLEMNIKÓW LUDZKICH A WYNIKI PROCEDURY ICSI

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 Zespolonego w Szczecinie; ⁵VitroLive Centrum Ginekologii i Leczenia Niepłodności w Szczecinie; e-mail: kamilgill@wp.pl

Ponieważ dojrzałość chromatyny plemników może odgrywać istotną rolę w rozwoju zarodka (*Bounartzi i wsp.*: Hum Fertil (Camb). 2016, 19, 56–62), postanowiliśmy znaleźć ewentualne powiązania między dojrzałością chromatyny plemników a rozwojem zarodka i uzyskaniem ciąży. Ocena dojrzałości chromatyny męskich gamet za pomocą testu z błękitem aniliny (AB), błękitem toluidyny (TB) i chromomycyną A3 (CMA3) została przeprowadzona w grupie ochotników z normozoospermią (n = 162) oraz w grupie mężczyzn (n = 209) z par leczonych metodą ICSI (ang. *intracytoplasmic sperm injection*).

W większości badanych (>50%) stwierdzono niski poziom uszkodzenia chromatyny plemników (<16%). Istotne różnice wykazano tylko w przypadku testu TB pomiędzy badanymi z grupy leczonej metodą ICSI a ochotnikami (mediana: 12,00 vs. 10,00%). Ponadto, wyższy odsetek plemników TB-pozytywnych zaobserwowano u mężczyzn z par, które uzyskały ≤50% zapłodnionych oocytów w porównaniu z grupą, która uzyskała

>50% (median 18,00 vs. 12,00%). Nie zaobserwowano istotnych różnic w przypadku wszystkich zastosowanych testów między grupą mężczyzn z par, które uzyskały ≤50% zarodków o najwyższej jakości ocenianych w 3. i 5. w dniu po zapłodnieniu, a grupą, która uzyskała >50%, jak również między grupą mężczyzn z par, u których stwierdzono ciążę, a grupą, która ciąży nie uzyskała. Dojrzałość chromatyny plemników nie korelowała istotnie z parametrami embriologicznymi, jakkolwiek analiza za pomocą krzywej ROC (ang. *receiver operating curve*) wykazała wartość predykcyjną testu TB tylko dla procesu zapłodnienia (AUC = 0,705).

Wyniki sugerują, że uszkodzenia chromatyny plemników badanej grupy nie przekraczały wartości, która mogłaby mieć znaczenie kliniczne. Nie znaleziono związku między dojrzałością chromatyny plemników a rozwojem zarodka i uzyskaniem ciąży. Nie można jednak wykluczyć procesów naprawczych w zapłodnionej komórce jajowej. Zastosowanie komplementarnych testów weryfikujących jakość chromatyny plemników staje się uzasadnione.

Finansowanie badań: PUM w Szczecinie (projekt nr WN0Z-322-04/S/2016, FSN-322-5/2016),

Katarzyna Gronostaj

NOWOTWORY JĄDER

Klinika Urologii i Urologii Onkologicznej, Szpital Uniwersytecki w Krakowie; e-mail: katarzynagronostaj@gmail.com

Zachorowania na nowotwory jąder stanowią 1,6% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe u mężczyzn. Rak jądra to najczęstszy nowotwór u młodych dorosłych mężczyzn. Histopatologicznie dominują nowotwory germinalne. Chorobę tę cechuje dobre rokowanie, z odsetkiem przeżyć pięcioletnich sięgającym 90%. Na powodzenie leczenia składa się wczesna diagnostyka, dokładna ocena zaawansowania choroby, właściwe leczenie, podejście wielospecjalistyczne oraz rygorystyczny nadzór nad pacjentem. Strategia postępowania opiera się na leczeniu w zależności od ryzyka nawrotu choroby. Aktualnym celem terapeutycznym w chorobie niezaawansowanej jest ograniczenie toksyczności leczenia przy utrzymaniu dobrych wyników onkologicznych. Decyzje terapeutyczne zależą od oceny ryzyka nawrotu choroby szacowanego na podstawie wyniku histopatologicznego guza. Leczenie w bardziej zaawansowanych stadiach choroby wymaga podejścia wielospecjalistycznego z zastosowaniem radioterapii, chemioterapii i leczenia chirurgicznego. Leczenie pierwszej linii dobiera się na podstawie oceny histopatologicznej guza pierwotnego oraz grupy ryzyka według *International Germ Cell Cancer Collaborative Group* (IGCCG). Opracowanie zawiera skrót aktualnego postępowania u pacjentów z nowotworami jąder.

Laura Grześkowiak

WPŁYW PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO NA PROCES SPERMATOGENEZY I ZAPŁODNIENIA

Prywatna Lecznica Certus, Poznań; email: laura.grzes@gmail.com

W przypadku niepłodności małżeńskiej u około 40% par obserwuje się znaczne zmniejszenie płodności lub niepłodność po stronie męczyzny. Bardzo często sytuacje, gdzie rozpoznaje się azoospermie lub oligozoospermie, są związane z chorobami ogólnoustrojowymi, toczącymi się na podłożu zaburzeń immunologicznych dotyczących przewodu pokarmowego.

W wywiadzie głównym motywem jest zaburzenie defekacji oraz zmiana charakteru stolca, a w badaniach histopatologicznych pobranych z biopsji śluzówki w trakcie rektoskopii lub kolonoskopii stwierdza się przewlekły stan zapalny o różnym stopniu nasilenia.

W 6-miesięcznej obserwacji męczyzn w czasie leczenia dietetycznego oraz farmakologicznego i modyfikowania warunków życia obserwowano ustąpienie objawów klinicznych oraz znaczną poprawę parametrów nasienia. W trakcie leczenia uzyskano w 30% przypadków ciążę, pomimo znacznie obniżonych parametrów nasienia w wyjściowych badaniach.

Anna Hejmej¹, Ewelina Górowska-Wójtowicz¹,
Alicja Kamińska¹, Laura Paradyak¹,
Małgorzata Kotula-Balak¹, Joanna Dulińska-Litewka²,
Piotr Laidler², Barbara Bilińska¹

NIEGENOMOWE DZIAŁANIE 2-HYDROKSYFLUTAMIDU W KOMÓRKACH NOWOTWOROWYCH PROSTATY. BADANIA NA MODELU IN VITRO

¹Zakład Endokrynologii, Instytut Zoologii i Badań Biomedycznych, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie; ²Katedra Biochemii Lekarskiej, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum; e-mail: anna.hejmej@uj.edu.pl

Kadheryny i wiążące się z nimi kateniny to białka tworzące połączenia przylegania niezbędne do prawidłowej adhezji komórek nabłonkowych i utrzymania homeostazy w prostatie. Dotychczasowe badania wykazały, że zaburzenia ekspresji lub funkcji tych białek są związane z rozwojem raka prostaty i nabywaniem zdolności do tworzenia przerzutów.

Celem prezentowanej pracy było zbadanie wpływu modelowego antyandrogeny 2-hydroksyflutamidu (HF) na fosforylację E- i N-kadheryny oraz β -kateniny w komórkach raka prostaty oraz wyjaśnienie mechanizmu obserwowanych zmian.

Materiał badawczy stanowiły linie ludzkich komórek raka prostaty zależnych od androgenów (linia LNCaP) oraz niewrażliwych na androgeny (linia PC3). Komórki inkubowano w warunkach *in vitro* z HF, testosteronem,

HF i testosteronem lub HF i inhibitorami dwóch szlaków sygnałowych: szlaku kinaz aktywowanych mitogenami (MAPK/ERK1/2, ang. *mitogen-activated protein kinases/extracellular signal-regulated kinases 1/2 pathway*) i szlaku kinazy 3-fosfatydyloinozytolu/kinazy Akt (PI3K/Akt, ang. *phosphatidylinositol 3-kinase/Akt kinase pathway*). Analizę ekspresji, fosforylacji oraz lokalizacji białek połączeń przylegania i kinaz białkowych przeprowadzono metodami western blot i immunocytochemiczną.

Wykazano, iż w komórkach LNCaP HF prowadzi do wzrostu fosforylacji Ser 838/840 E-kadheryny, działając poprzez szlak kinaz MAPK/ERK1/2. W komórkach PC3 natomiast HF wywołuje spadek fosforylacji Tyr 860 N-kadheryny i Tyr 654 β -kateniny oraz delokalizację N-kadheryny poprzez wpływ na aktywność szlaków MAPK/ERK1/2 i PI3K/Akt. Należy podkreślić, że w badanych liniach komórkowych HF wpływa w różnicowany sposób na aktywację szlaków MAPK/ERK1/2 i PI3K/Akt oraz na interakcję między tymi szlakami.

Uzyskane wyniki wskazują, że antyandrogeny mogą wpływać na funkcjonowanie połączeń przylegania w komórkach raka prostaty poprzez mechanizmy niegenomowe, związane z aktywacją szlaków kinaz białkowych i zmianami fosforylacji białek adhezyjnych.

Badania finansowane ze środków Towarzystwa Biologii Rozrodu (grant nr 9000871) oraz K/ZDS/006308.

Grzegorz Jakiel, Kornelia Zaręba

ŻYLAKI POWRÓZKA NASIENNEGO

I Klinika Położnictwa i Ginekologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie; e-mail: grzegorz.jakiel1@o2.pl

Żylaki powróżka nasiennego (ŻPN), będące patologicznym poszerzeniem naczyń żylnych, są jedną z najczęstszych przyczyn męskiej niepłodności. W przeważającej większości występują po stronie lewej. W literaturze spotykamy wiele teorii ich powstawania – od różnicy pomiędzy drenażem prawej i lewej żyły nasiennej wewnętrznej, przez niewydolność zastawek żylnych prowadzących do refluksu krwi żyłnej z następowym wzrostem ciśnienia hydrostatycznego. Stwierdzono także ich występowanie u męczyzn wykonujących intensywne ćwiczenia fizyczne w wieku pokwitania. Częstość występowania zasadniczo rośnie z wiekiem: od 18% w wieku 30–39 lat do 75% w wieku 80–89 lat. Głównymi przyczynami niepłodności związanej z ŻPN są mechanizmy: hipoksji, autoimmunologiczne, stresu oksydacyjnego oraz wzrostu temperatury jąder. Obecnie najwięcej zwolenników ma teoria stresu oksydacyjnego prowadzącego do niedokrwienia, stresu temperaturowego oraz wzrostu produkcji wazodylatorów, takich jak podtlenek azotu. ASRM (ang. *American Society of Reproductive Medicine*) (2014) rekomenduje leczenie żylaków powróżka w przypadku gdy: ŻPN stwierdza się w badaniu fizykalnym, para

spełnia kryteria niepłodności i partnerka jest płodna lub ma wyleczoną przyczynę niepłodności, a czas ewentualnego leczenia nie stanowi problemu, stwierdzono nieprawidłowy obraz nasienia u partnera. Dostępными opcjami leczenia są: operacja otwarta, operacja laparoskopowa, operacja mikrochirurgiczna lub embolizacja żyły powrózka nasiennego. Największy odsetek ciąż (do 40%) uzyskuje się w wyniku operacji mikrochirurgicznych. W przypadku stwierdzonej nieobstrukcyjnej azoospermii u blisko 44% pacjentów po operacji żyłaków powrózka nasiennego znaleziono plemniki w ejakulacie. Wskaźnik ciąż spontanicznych wynosił 13,6%. Średni czas do uzyskania spontanicznej ciąży wynosił 12,7 miesiący (6–25 miesięcy) (*Esteves i wsp.: Asian J Androl.* 2016,18, 246–253).

Sławomir Jakima

ZAHAMOWANIE WYTRYSKU - TRUDNY PROBLEM KLINICZNY

Poradnia Seksuologii i Patologii Współżycia, Warszawa;
e-mail: s.jakima@wp.pl

Zahamowanie wytrysku (opóźnienie wytrysku, ang. *delayed ejaculation*) jest bardzo trudnym problemem klinicznym, zarówno diagnostycznym, jak i leczniczym. Brak jest dokładnych algorytmów postępowania, różne są też koncepcje diagnostyczne. Jest to rzadkie schorzenie, częstotliwość występowania wynosi 1–4% populacji męskiej (*Chen: Transl Androl Urol.* 2016, 5, 549–562). Fenomenem jest możliwość uzyskiwania wytrysku i orgazmu w innych sytuacjach, zaś ejakulacja w pochwie partnerki jest niemożliwa. Próby leczenia obejmują metody farmakologiczne, treningi behawioralne i metody psychoterapeutyczne (*Abdel-Hamid i wsp.: Transl Androl Urol.* 2016, 5, 576–591). Najbardziej prawdopodobną etiologią są problemy psychologiczne i relacyjne. Przedstawiono metody leczenia zahamowania wytrysku (*Lawrance i wsp.: Fertil Steril.* 2015, 104, 1082–1088).

Joanna Jakubik¹, Kamil Gill¹, Aleksandra Rosiak^{1,5},
Michał Kups^{4,5}, Łukasz Patorski^{1,3}, Rafał Kurzawa^{2,5},
Monika Frączek⁶, Maciej Kurpisz⁶, Małgorzata Piasecka¹

ZWIĄZEK MIĘDZY STANDARDOWYMI PARAMETRAMI SEMINOLOGICZNYMI A DOJRZAŁOŚCIĄ CHROMATYNY

¹Katedra i Zakład Histologii i Biologii Rozwoju; ²Zakład Zdrowia Prokreacyjnego, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie; ³Klinika Ginekologii, Endokrynologii i Onkologii Ginekologicznej, SPSK-1, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie; ⁴Oddział Urologii i Onkologii Urologicznej Samodzielnicę Publicznego Wojewódzkiego Szpitala Zespołonego w Szczecinie; ⁵VitroLive Centrum Ginekologii i Leczenia Niepłodności w Szczecinie; ⁶Instytut Genetyki Człowieka w Poznaniu, Polska Akademia Nauk jakubik_joanna@wp.pl

Ponieważ istnieje potrzeba poszukiwania molekularnych biomarkerów plemników, standardowa ocena seminologiczna nie jest bowiem wystarczającym narzędziem ujawniającym zmiany jakościowe plemników (*Fernandez-Escinas i wsp.: J Urol.* 2016, 195, 213–219), postanowiono zbadać związek między konwencjonalną charakterystyką plemników a dojrzałością ich chromatyny, stosując wzajemnie uzupełniające się testy.

Mężczyźni z nieprawidłowymi parametrami seminologicznymi mieli istotnie podwyższony odsetek plemników z obniżoną protaminacją (test z chromomycyną A3 – CMA3), ze zwiększoną zawartością resztkowych histonów (test z błękitem aniliny – AB), z nieprawidłową kondensacją chromatyny (test z błękitem toluidyny – TB), z pojedynczą nicią DNA (test z oranżem akrydyny – OA) oraz z pofragmentowanym materiałem genetycznym (test HaloSperm) w porównaniu z mężczyznami z prawidłowymi parametrami nasienia. Podobne wyniki uzyskano w przypadku mężczyzn z oligozoospermia, astenozoospermia i teratozoospermia w porównaniu z mężczyznami odpowiednio z prawidłową liczbą plemników w ejakulacie, ich ruchliwością i morfologią. Uzyskano dodatkowo statystycznie istotne korelacje między fragmentacją DNA a wiekiem mężczyzn, indeksem teratozoospermii, liczbą komórek linii spermatogenicznej oraz z koncentracją leukocytów w nasieniu, natomiast ujemne z liczbą plemników w ejakulacie, ich morfologią, ruchliwością i żywotnością. Ponadto wyniki testu AB korelowały dodatnio statystycznie istotnie z wynikami testu CMA3, TB i HaloSperm, który korelował również z wynikami testu TUNEL.

Wyniki wskazują, że nieprawidłowe standardowe parametry seminologiczne mogą wiązać się z zaburzeniami molekularnymi chromatyny plemników, które najprawdopodobniej są efektem nieprawidłowej jej przebudowy podczas spermiogenezy, gdyż nieprawidłowa zawartość histonów jądrowych współistniała z fragmentacją DNA, obniżoną jego protaminacją i w konsekwencji kondensacją. Uzupełnienie konwencjonalnej charakterystyki plemników o markery biomarkery wydaje się niezbędne.

Finansowanie badań: PUM w Szczecinie (projekt nr WN0Z-322-04/S/2016, FSN-322-5/2016), NCN (projekt nr 2015/19/B/NZ5/02241)

Piotr Jędrzejczak

MĘSKI ROZRÓD W XXI WIEKU – NOWE WYZWANIA

Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu; e-mail: piotrjdrzejczak@gmail.com

Kolonizacja nowych planet, praca w kosmosie to niewątpliwie cele, które rozpalają wyobraźnię wielu ludzi. Interesującym zagadnieniem jest z pewnością wpływ przebywania w kosmosie na ludzki rozród.

Potencjalne zagrożenia dla człowieka stanowią z pewnością mikrogravitacja, promieniowanie kosmiczne oraz stres towarzyszący misjom kosmicznym. Podczas wykładu omówiony zostanie dotychczasowy stan wiedzy dotyczący wpływu przebywania w przestrzeni kosmicznej na męski układ rozrodczy oraz perspektywy dalszych badań.

Marzena Kamieniczna¹, Agnieszka Malcher¹,
Anna Havrylyuk², Andrij Nakonechnyj³,
Justyna Rajewska⁴, Marek Rybkiewicz⁴,
Natalia Rozwadowska¹, Monika Frączek¹,
Elżbieta Gawrych⁴, Valentina Chopyak², Maciej Kurpisz¹

DŁUGOŚĆ POWTÓRZEŃ CAG I GGN GENU RECEPTORA ANDROGENOWEGO U CHŁOPCÓW Z WNĘTROSTWEM ORAZ MĘŻCZYZN Z UKRAINY I POLSKI

¹Institut Genetyki Człowieka w Poznaniu, Polska Akademia Nauk; ²Katedra Immunologii i Alergologii, Lwowski Narodowy Uniwersytet Medyczny, Ukraina; ³Katedra Chirurgii Dziecięcej, Lwowski Narodowy Uniwersytet Medyczny, Ukraina; ⁴Katedra i Klinika Chirurgii Dziecięcej i Onkologicznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin; e-mail: marzena.kamieniczna@igcz.poznan.pl

Wnętrostwo to najczęściej występująca wada wrodzona u chłopców, związana z układem rozrodczym, o potencjalnie dużym wpływie na płodność w wieku rozrodczym. Obserwuje się tendencję wzrostową występowania wnętrostwa. Tło genetyczne może być związane z funkcjonowaniem genu dla receptora androgenowego (polimorfizmu powtórzeń CAG i GGN).

Celem badań była identyfikacja wariantów genu receptora androgenowego w populacji chłopców przed pokwitaniem z wnętrostwem (n = 44, w tym wada obustronna n = 20) oraz identyfikacja wariantów genu receptora androgenowego w populacji mężczyzn z Ukrainy (n = 30). Grupy porównawcze stanowiły nieselekcyonowane grupy młodych mężczyzn (w wieku 18–35 lat) z regionu Wielkopolski (n = 113) i Lubelszczyzny (n = 89) oraz kontrolne grupy mężczyzn płodnych (n = 90) i niepłodnych (n = 40).

Materiał i metody: Izolację DNA z krwi obwodowej prowadzono metodą wysalania (6M NaCl). Następnie przeprowadzano reakcję PCR ze znakowanymi startarami obejmującymi fragmenty zawierające powtórzenia CAG i GGN. Rozdział produktów amplifikacji i analizę ich długości wykonano przy użyciu sekwenatora kapilarnego (AB Hitachi 3130xl Genetic Analyser, Applied Biosystems).

Wyniki: U chłopców z wnętrostwem średnia liczba powtórzeń CAG wynosiła 22,0 (16–30), a GGN 23,2 (19–27). Wartości te nie różniły się statystycznie od tych obliczonych dla grupy kontrolnej. W grupie kontrolnej zdrowych mężczyzn (populacja ukraińska) średnia liczba powtórzeń dla CAG wynosiła 22,8 (17–28), a dla GGN 22,4 (16–24). Populacja ukraińska nie odbiegała liczbą

powtórzeń CAG i GGN od częstości obliczanych dla populacji mężczyzn z krajów zachodnioeuropejskich. Analiza zakresu i średniej liczby powtórzeń CAG dla nieselekcyonowanej populacji mężczyzn w Polsce wynosiła (22,02 ± 2,82) i była zbliżona do zakresu i średniej populacji zdrowych, płodnych mężczyzn populacji zachodnioeuropejskiej. Podobną tendencję zaobserwowano w stosunku do średniej liczby powtórzeń GGN (23,29 ± 1,59).

Finansowanie badań: NCN (nr projektu 2012/05/N/NZ5/00893, 2015/19/B/NZ5/02241).

Alicja Kamińska, Sylwia Marek, Laura Pardyak,
Małgorzata Kotula-Balak, Barbara Bilińska,
Anna Hejmej

WPŁYW ŚRODOWISKOWYCH ZWIĄZKÓW O AKTYWNOŚCI HORMONALNEJ NA SZLAK SYGNAŁOWY NOTCH W GONADZIE MĘSKIEJ SZCZURA

Zakład Endokrynologii, Instytut Zoologii i Badań Biomedycznych,
Uniwersytet Jagielloński, Kraków;
e-mail: ala.kaminska@doctoral.uj.edu.pl

Bisfenol A (BPA) i ftalan dibutyli (DBP) to substancje chemiczne stosowane powszechnie do produkcji tworzyw sztucznych. Zaliczane są one do środowiskowych związków o aktywności hormonalnej (EDC, ang. *endocrine disrupting chemicals*), które poprzez działanie agonistyczne lub antagonistyczne do hormonów płciowych mogą wywierać negatywny wpływ na funkcjonowanie układu rozrodczego. Mimo licznych badań dotyczących skutków ekspozycji na te związki, mechanizm ich działania w gonadzie męskiej nie jest jeszcze w pełni poznany. Wyniki dotychczasowych badań wskazują, że jedną z dróg działania EDC może być zaburzenie bezpośredniej komunikacji międzykomórkowej zależnej od połączeń szczelinowych. Nieznany jest natomiast wpływ EDC na komunikację jukstakrynową w gonadzie męskiej. W komunikacji jukstakrynowej bierze udział szlak sygnałowy Notch, kontrolujący proliferację, różnicowanie i apoptozę komórek w wielu tkankach, w tym również w jądrach.

Celem niniejszej pracy było zbadanie wpływu BPA i DBP na ekspresję komponentów szlaku sygnałowego Notch: receptora Notch1, jego liganda Dll-4 oraz genów efektorowych Hes-1, Hes-5 i Hey1 w jądrach dojrzałych płciowo szczurów.

Materiał badawczy stanowiły eksplanty jąder wyizolowane od dojrzałych szczurów szczepu Wistar. Eksplanty inkubowano w warunkach *in vitro* w obecności BPA (5×10^{-6} mol/L, $2,5 \times 10^{-5}$ mol/L, 5×10^{-5} mol/L), DBP (10^{-6} mol/L, 10^{-5} mol/L, 10^{-4} mol/L) lub nośnika (0,01% DMSO) przez 24 godziny. W celu wykazania zmian ekspresji Notch1, Dll-4, Hes-1, Hes-5 i Hey1 na poziomie mRNA i białka zastosowano metody qRT-PCR i *Western*

blot. Lokalizację badanych białek określono, wykorzystując analizę immunohistochemiczną.

Zarówno ekspozycja na BPA, jak i DBP wywołała wzrost ekspresji mRNA oraz białek Notch1 i Dll-4 w eksplantach jąder. Szczegółowa analiza wykazała, że w kanaliku nasiennym poziom aktywnej formy receptora Notch1 wzrósł po ekspozycji na DBP w komórkach Sertoliego oraz plemnikotwórczych. Wzrost immunoekspresji liganda Dll4 obserwowano przede wszystkim w komórkach plemnikotwórczych eksplantów inkubowanych z BPA. W tkance interstycjalnej obydwie związki spowodowały nasilenie ekspresji receptora Notch 1, a DBP indukował także ekspresję białka Dll4 w komórkach Leydiga. W odpowiedzi na wzrost aktywności sygnalizacji *Notch* doszło do podniesienia poziomu ekspresji genu efektorowego Hey1. BPA spowodował także spadek poziomu białka Hes-5. Badane związki nie wpłynęły natomiast na ekspresję genu Hes-1.

Wyniki przedstawionych badań dowodzą, że BPA oraz DBP wywołują zmiany ekspresji komponentów i genów efektorowych szlaku sygnałowego Notch zarówno w nabłonku plemnikotwórczym, jak i w tkance interstycjalnej. Związki te zaburzają tym samym sygnalizację jukstakrynową w jądrze szczurów, co potencjalnie może stanowić jeden z mechanizmów ich uszkadzającego wpływu na plemnikotwórczą oraz endokrynną funkcję gonady męskiej.

Finansowanie badań: K/DSC/003959

Agnieszka Kolasa-Wołoskiuk

ZABURZONA HOMEOSTAZA ANDROGENOWA WYWOŁANA FINASTERYDEM A MORFOLOGIA I FIZJOLOGIA JĄDRA ORAZ NAJĄDRZA SAMCÓW SZCZURÓW SZCZEPU WISTAR ORAZ ICH POKOLENIA POTOMNEGO

Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Katedra i Zakład Histologii i Embriologii; e-mail: agnieszka.kolasa@pum.edu.pl

Spadek jakości nasienia oraz wzrastające problemy z płodnością męską mogą być wywoływane przez czynniki etiologiczne związane ze stylem życia, ekspozycją na promieniowanie, czynniki środowiskowe o aktywności hormonalnej oraz niektóre leki. Jednym z nich mógłby być finasteryd, stosowany w terapii raka i łagodnego przerostu prostaty oraz leczeniu łysienia androgenowego młodych mężczyzn. Uważano, iż przewlekła terapia nie ma negatywnego wpływu na płodność i libido pacjentów, jednak dzisiaj funkcjonują terminy „*sexual finasteride side effects*” oraz „*no pregnancy result*” (*Fertig i wsp.*: Am J Mens Health. 2015, 9, 222–228). Plemniki pacjentów mają podwyższony indeks fragmentacji DNA, częstsze mikrodelecje w chromosomie Y oraz podwyższoną częstotliwość diploidii i disomii chromosomów płci, które nie obniżyły się po rocznej przerwie w przyjmowaniu leku, pomimo

poprawy morfologii i ruchliwości plemników (*Şalvarci i wsp.*: Int Urol Nephrol. 2013, 45, 83–85; *Tu i Zini*: Fertil Steril. 2011, 95, 2125.e13–4, *Collodel i wsp.*: Arch Androl. 2007, 53, 229–233). Finasteryd, podobnie jak wiele *endocrine disruptors* zmieniający T/DHT *ratio*, można uznać za jeden z reprotoksykantów. Prenatalna ekspozycja na finasteryd szczurów i małp rezus spowodowała zmianę odległości odbytu od podstawy penisa, wykształcenie sutków, jak u płci żeńskiej, brak gruczołu krokowego, ektopię jąder, mały worek mosznowy i penis oraz spodziectwo (*Prahalada i wsp.*: Teratology 1997, 55, 119–131; *Bowman i wsp.*: Toxicol Sci. 2003, 74, 393–406). Z uwagi na powyższe oraz uzyskane przeze mnie wyniki badań na dojrzałych płciowo samcach pokolenia F0 po ekspozycji na finasteryd (zaburzenia morfologii nabłonka plemnikotwórczego, przedwczesne uwalnianie niedojrzałych komórek germinalnych, nieprawidłowości w ekspresji białek połączeń międzykomórkowych oraz zmieniony wzór ekspresji enzymów antyoksydacyjnych najądrza) kolejnym etapem było ustalenie, czy podawanie finasterydu „ojcowskim” samcom może wywierać niekorzystny efekt na układ płciowy samców w pokoleniu potomnym (F1:Fin). Poza trudnościami w pozyskaniu potomstwa płci męskiej (niska liczebność miotów, zjadanie młodych, przesunięcie *sex ratio* w kierunku samiczek) uzyskane przeze mnie wyniki wskazują, iż ekspozycja dojrzałych samców na finasteryd wywołuje efekt międzypokoleniowy, ujawniający się u męskiego potomstwa F1:Fin w postaci: 1) zmiany poziomów krążącego i wewnątrzjądrowego T i DHT, 2) zmiany komunikacji międzykomórkowej, mogącej powodować nieprawidłowości w spermatogenezie, 3) zaburzenia ochronnej, antyoksydacyjnej funkcji najądrza, mogącej upośledzać procesy najądrzowego dojrzewania plemników.

Małgorzata Kotwicka¹, Izabela Skibińska¹,
Piotr Jędrzejczak²

EKSPRESJA BIAŁKA PELP1 W PLEMNIKACH MĘŻCZYZN DIAGNOZOWANYCH Z POWODU NIEPŁODNOŚCI

¹Katedra i Zakład Biologii Komórki; ²Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu; e-mail: mkotwic@ump.edu.pl

Wskazuje się, że komórkami docelowymi dla estrogenów są również plemniki ludzkie. Estrogeny działają na komórki docelowa poprzez receptor estrogenowy 1 (ESR1) oraz typu 2 (ESR2). Obydwie formy receptorów obecne są w plemnikach ludzkich. Przyjmuje się, że maksymalnie 5–10% wszystkich ESR komórek wykazuje lokalizację błonową. Ponieważ struktura białka klasycznych ESR nie zawiera domen transbłonowych, które są charakterystyczne dla receptorów błonowych, sugeruje się, że ESR są tylko zakotwiczone w błonie komórkowej bądź są związane z innymi białkami błonowymi. Zarówno

ESR1, jak i ESR2 nie wykazują aktywności kinaz, dlatego dodatkowe białka muszą brać udział w przekazywaniu informacji z kompleksu ligand-receptor. Białkiem, które uważa się za koordynatora transdukcji sygnału pochodzącego z ESR, jest białko bogate w prolinę, kwas glutaminowy i leucynę (PELP1, ang. *proline leucine glutamic acid rich protein 1*). W sygnalizacji niegenomowej PELP1 jest zaangażowany w przekazywanie sygnału pomiędzy ESR a cytoplazmą, poprzez sprzężanie ESR z kinazami obecnymi w cytozolu. PELP1 ma zdolność wiązania zarówno ESR1, jak i ESR2. Interakcje między ESR a PELP1 odbywają się poprzez motywy LXXLL i fragment AF2 receptora estrogenowego. PELP1 wiąże się również z kilkoma innymi receptorami, jak receptor androgenowy, glukokortykoidowy czy progesteronowy. Białko to wchodzi także w interakcje z receptorami czynników wzrostu.

Nasze badania wykazały obecność białka PELP1 zarówno w jądrach, jak i w tylnej części główki i wstawkach plemników ludzkich. Poziom ekspresji tego białka był znamienne wyższy w plemnikach mężczyzn z patologicznymi parametrami nasienia. Stwierdzono istotną statystycznie, ujemną korelację pomiędzy ekspresją PELP1 plemników a koncentracją i całkowitą liczbą plemników oraz ich ruchliwością, morfologią i żywotnością.

Rafał Kubiak

PRAWO PACJENTA DO INTYMNOŚCI I POSZANOWANIA GODNOŚCI

Katedra Prawa Karnego, Uniwersytet Łódzki;
Zakład Prawa Medycznego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi;
e-mail: rafal.kubiak@umed.lodz.pl

We współczesnych demokratycznych państwach silnie akcentuje się wartości humanistyczne. Nakazuje się podmiotowo traktować człowieka i szanować jego indywidualizm. Za cenne dobra uznaje się zatem prywatność i godność człowieka. Uzasadnienia ich poszanowania można poszukiwać zarówno w koncepcjach psychologicznych, jak i społecznych. Wartości te są więc też silnie chronione na gruncie prawnym. Na ich doniosłą wagę wskazuje choćby fakt, że zostały one podniesione do rangi konstytucyjnej oraz są przedmiotem ochrony zarówno przepisów cywilnych, jak i karnych. Dużo miejsca tej tematyce poświęca się także w prawie medycznym. Podczas udzielania świadczeń zdrowotnych może bowiem często dochodzić do pogwałcenia tych wartości. Przedmiotem wystąpienia jest ukazanie teoretycznych podwalin prawa do intymności i godności pacjenta, źródeł regulacji prawnej i etyczno-deontologicznej dotyczącej tej materii oraz przedstawienie przykładowych przypadków naruszenia omawianych dóbr. W sytuacji intymności może dojść do jej pogwałcenia w sensie fizycznym (np. wskutek obnażenia ciała), jak i w ujęciu intelektualnym (poprzez ujawnienie danych intymnych np. o wykonanych procedurach medycznych). Podczas wystąpienia

będzie omówiona także prawna dopuszczalność udziału przy udzielaniu świadczeń zdrowotnych osób postronnych (w tym tzw. osoby bliskiej, osoby wskazanej przez pacjenta, członków personelu medycznego oraz osób kształcących się w zawodach medycznych). W szczególności będzie dokonana analiza zasad wyrażania zgody na uczestnictwo takich osób przy wykonywaniu świadczeń zdrowotnych u dzieci oraz osób ubezwłasnowolnionych oraz znieдолężniałych i nieprzytomnych.

Poszanowanie godności polega na podmiotowym traktowaniu chorego jako równorzędnego człowieka. Podczas wystąpienia zaprezentowane będą sposoby właściwego postępowania wobec pacjenta, tak aby nie naruszać jego godności zarówno w warstwie intelektualnej, jak i działaniami fizycznymi. W ostatnim części referatu będą przedstawione konsekwencje prawne, które mogą wystąpić w wypadku pogwałcenia prawa do intymności i poszanowania godności. Postępowanie takie może uzasadniać dochodzenie roszczeń cywilnych, głównie z tytułu naruszenia dóbr osobistych. Niektóre z zachowań naruszających omawiane dobra mogą wyczerpywać znamiona czynów zabronionych, przede wszystkim przeciwko czci i nietykalności cielesnej, a także prowadzić do odpowiedzialności karnej za ujawnienie tajemnicy medycznej. Ponadto pogwałcenie prezentowanych wartości może być potraktowane jako przewinienie zawodowe i uzasadniać odpowiedzialność przed sądem lekarskim.

Maria Laszczyńska¹, Aleksandra Rył¹,
Katarzyna Grzesiak¹, Weronika Ratajczak¹,
Kinga Walczakiewicz¹

ROZROST PROSTATY – BADANIA DOŚWIADCZALNE I KLINICZNE

Katedra i Zakład Histologii i Biologii Rozwoju¹, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie; e-mail: maria@laszczyńska.pl

Łagodny rozrost gruczołu krokowego (BPH, ang. *Benign Prostatic Hyperplasia*) jest jedną z najczęstszych chorób występujących w przebiegu procesu starzenia się mężczyzn. Zmiany histopatologiczne występujące w tym gruczole mogą dotyczyć aż połowy mężczyzn po 50. roku życia, a odsetek ten zwiększa się o blisko 10% po każdej kolejnej dekadzie życia. Analizując strukturę społeczeństwa i prognozy demograficzne, należy stwierdzić, że problem ten będzie dotyczył coraz większej liczby mężczyzn. W przeciwieństwie do nowotworów gruczołu krokowego łagodny rozrost prostaty jest łatwiejszy do zdiagnozowania. Już w pierwszych fazach rozwoju choroby może powodować wyraźne objawy wpływające na funkcje układu moczowego. Jak dotąd dokładna patofizjologia rozwoju łagodnego rozrostu gruczołu krokowego nie została jeszcze w pełni wyjaśniona. Wiadomo jednak, że istnieje wiele czynników ryzyka, zarówno modyfikowalnych, jak i niemodyfikowalnych wpływających na BPH. Jako główne czynniki ryzyka wymienia się: wiek,

występowanie zespołu metabolicznego, otyłość, cukrzyce, nadciśnienie tętnicze oraz złe nawyki żywieniowe. Ze względu na powszechne występowanie łagodnego rozrostu prostaty oraz trudności w jego leczeniu, jak też chęć poznania patofizjologii tej choroby, prowadzone są badania naukowe, zarówno doświadczalne, jak i kliniczne, które obejmują szereg zagadnień związanych z rozwojem BPH (*Chughtai i wsp.*: Nature Reviews Disease Primers, 2016, doi: 10.1038/nrdp.2016.31). Przykładem badań obecnie prowadzonych na zwierzęcych modelach jest analiza i poszukiwanie roli antyoksydantów mających znaczenie w hamowaniu rozwoju łagodnego rozrostu prostaty u szczurów (*Chen i Song*: Environ Toxicol Pharmacol. 2016, 45, 315–320; *Kim i wsp.*: J Med. Food. 2016, 19, 746–752). Innym badaniem, również prowadzonymi na szczurzym modelu, jest ocena nowych potencjalnych środków farmaceutycznych mających na celu hamowanie rozwoju BPH (*Chen i wsp.*: J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci. 2016, 36, 806–810). Badania prowadzone na modelu zwierzęcym obejmują także zagadnienia z zakresu poszukiwania nowych mechanizmów etiopatologii BPH i wskazują m.in. na udział układu przywspółczulnego i autofagii w rozwoju tej choroby (*Cai i wsp.*: Chin Med J (Engl). 2017, 130, 1953–1960). Z kolei w badaniach klinicznych prowadzonych na pacjentach z występującym łagodnym rozrostem prostaty analizowane są mechanizmy molekularnej patogenezы rozrostu gruczołu krokowego, co daje możliwość poszukiwań nowych i spersonalizowanych terapii rozrostu prostaty (*Henry i wsp.*: Prostate. 2017, 77, 1344–1355). Istnieje również wiele doniesień badających wpływ czynników zapalnych i występowanie stanu zapalnego w inicjowaniu oraz etiopatologii łagodnego rozrostu stercza (*Xu i wsp.*: Eur J Histochem. 2017, doi: 104081/ejh. 2017.2775). Takie szerokie ujęcie problematyki rozwoju łagodnego rozrostu gruczołu krokowego pozwala na przybliżenie i dokładniejsze poznanie przyczyn powstawania schorzenia, ale także daje możliwość poszukiwania nowych celów terapeutycznych dla BPH.

Małgorzata Piasecka¹, Kamil Gill¹, Aleksandra Rosiak^{1,4},
Joanna Jakubik¹, Łukasz Patorski^{1,3},
Mariola Marchlewicz²

OD BADAŃ MORFOLOGICZNYCH DO BADAŃ MOLEKULARNYCH PLEMNIKÓW

¹Katedra i Zakład Histologii i Biologii Rozwoju; ²Zakład Dermatologii Estetycznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie; ³Klinika Ginekologii, Endokrynologii i Onkologii Ginekologicznej, SPSK1, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie; ⁴VitroLive Centrum Ginekologii i Leczenia Niepłodności w Szczecinie; e-mail: mpiasecka@ipartner.com.pl

Wzrastające znaczenie czynnika męskiego w niepłodności partnerskiej spowodowało dynamiczny rozwój metod diagnostycznych wykraczających poza standardową ocenę seminologiczną, która jest podstawowym

narzędziem weryfikującym nieprawidłowości męskich komórek rozrodczych, ale która w wielu przypadkach ma niewystarczającą wartość w przewidywaniu zdolności plemników do zapłodnienia tak w warunkach samostnej koncepcji, jak i wspomaganie medycznie. Zatem wprowadzenie dodatkowych, wzajemnie uzupełniających się metod badawczych, stało się koniecznością dla pracowni andrologicznych, zwłaszcza gdy mamy do czynienia z niepłodnością idiopatyczną, u podłoża której należy poszukiwać molekularnych biomarkerów (*Tashmaspour i wsp.*: J Assist Reprod Genet. 2014, 31, 1115–1137).

Nie ulega wątpliwości fakt, że zaburzenia strukturalne plemników widoczne już w mikroskopie świetnym (zwłaszcza te zaawansowane) bądź dopiero ujawniające się w mikroskopie elektronowym (transmisyjnym i skaningowym) i powodujące liczne nieprawidłowości funkcjonalne gamet mogą być powiązane z ich defektami molekularnymi, w tym nieprawidłowościami genetycznymi (np. mutacje punktowe i translokacje chromosomów, disomie chromosomów autosomalnych i płciowych) i w konsekwencji mogą stać się przyczyną niewyjaśnionych nawracających spontanicznych poronień (*Cao i wsp.*: Ontotarget. published online 19.04.2017; *Collodel i wsp.*: Andrologia. 2009, 41, 352–360; *Nussdorfer i wsp.*: Bosnian J Basic Med. Scien. published online 18.06.2017).

Wykazano, że makrocefalia, „crater defect” i globozoospermia (mutacja genów *SPATA16*, *PICK1* i *DPY19L2*, *AURKC*) mają podłoże genetyczne (*Gatimel i wsp.*: Andrology. 2017, 5, 845–862). Z kolei plemnikom z widocznym brakiem połączenia między główką a wtką (ang. *detached tail defect*) lub pozbawionym główki (ang. *acephalic, decapitated sperm syndrome, pinhead sperm*) towarzyszą mutacje w genie *BRDT*, *SUN5*, diploidie chromosomu 18, X i Y i zaburzenia kondensacji chromatyny (*Li i wsp.*: Oncotarget. 2017, 8, 19914–19922). W dysplazji osłonki włóknistej plemnika manifestującej się w nasieniu obecnością krótkich, grubych, niekiedy kikutowatych witek stwierdza się mutacje genów *AKAP3* i *AKAP4*, *DNAH1*, *GAPDS* oraz disomie chromosomów X i Y (*Baccetti i wsp.*: Hum Reprod. 2005, 20, 2790–2794). W przypadku wielokrotnych morfologicznych anomalii wtki plemnika (MMAF, ang. *multiple morphological abnormalities of the flagella*) przejawiających się zawiniętą lub zagiętą bądź krótką wtkę plemnika lub też jej brakiem ujawnia się mutacje genu *DNAH1* (28–44% przypadków), *CFAP43* i *CFAP44*, zwiększenie odsetka aneuploidii i fragmentację DNA (*Coutton i wsp.*: Hum Reprod Update. 2015, 21, 455–485; *Ray i wsp.*: Clin Genet. 2017, 91, 217–232; *Tang i wsp.*: Am J Hum Genet. 2017, 100, 854–864; *Wambergue i wsp.*: Hum Reprod. 2016, 31, 1164–1172).

W opisanych anomaliach wykorzystanie techniki zapłodnienia pozaustrojowego stwarza ryzyko przeniesienia już istniejących zmian genetycznych i powstania nowych. Może jednak kończyć się brakiem sukcesu rozrodczego. Stąd selekcja pacjentów (mężczyźni z uleczalną i nieuleczalną niepłodnością) staje się niezbędna, bowiem pozwala na prawidłowe postępowanie terapeutyczne.

Lechosław T. Putowski, Joanna Tkaczuk-Włach

JAK ZOSTAĆ OJCEM W ŚWIECIE UŻYWEK?

Katedra i Klinika Ginekologii i Endokrynologii Ginekologicznej, Wojskowy Szpital Kliniczny, Uniwersytet Medyczny w Lublinie; e-mail: putowski@yahoo.com

W wyniku procesu ewolucji na przestrzeni milionów lat wykształcił się specyficzny sposób przedłużania gatunków. Trudno jest jednak wskazać inny gatunek, poza człowiekiem, który sam przyczynia się do zaburzeń tego naturalnego w cyklu życia procesu. Jednym z przykładów tego typu działań jest ciągle poddawanie swojego organizmu działaniu szkodliwych czynników środowiskowych, w tym również substancji zwanych powszechnie używkami. Czynniki te działają niekorzystnie na układ rozrodczy u obu płci. Tworzące się plemniki narażone są na uszkodzenie przez cały okres życia osobnika, ze względu na ciągle powstawanie nowych komórek rozrodczych w procesie spermatogenezy. Może to prowadzić do uszkodzenia DNA plemników, apoptozy komórek gonady, okresowego lub całkowitego zahamowania spermatogenezy i dojrzewania plemników. Ze względu jednak na złożoną konstrukcję badań trudno jest mówić o uzyskaniu pewnych wyników na reprezentatywnej grupie osobników. Równocześnie wskazano wiele substancji chemicznych, których szkodliwe działanie na płodność mężczyzn zostało udowodnione ponad wszelką wątpliwość. Najlepiej poznanym niekorzystnym czynnikiem chemicznym jest dym tytoniowy. Zawarte w nim substancje zwiększają liczbę wolnych rodników, które z kolei prowadzą do zwiększenia peroksydacji nienasyconych kwasów tłuszczowych w błonie komórkowej i utratę ruchliwości plemników. Wolne rodniki mogą jednocześnie niszczyć integralność DNA plemników i obecnych w nich mitochondriów. Może to również wpływać na ograniczenie ruchliwość plemników. Inną, dobrze poznaną substancją stymulującą powstawanie wolnych rodników jest alkohol etylowy. Nadmierne spożywanie alkoholu prowadzi do obniżenia rezerwy antyoksydacyjnej organizmu oraz do zaburzeń funkcji układu podwzgórze–przysadka mózgowa–jądro, co w efekcie może prowadzić do obniżenia stężenia testosteronu w surowicy krwi. Testosteron odgrywa ważną rolę w rozwoju i utrzymaniu funkcji rozrodczych mężczyzn, jednak egzogenne androgeny, stosowane jako anaboliki przez niektórych sportowców, mogą mieć negatywny wpływ na funkcję gonad. Nadmiar testosteronu może hamować stężenie gonadotropin, co w efekcie powoduje redukcję produkcji endogennego testosteronu w jądrach i w rezultacie ogranicza spermatogenezę. Efektem może być atrofia jąder, obniżenie stężenia testosteronu i ograniczenie płodności. Zmiany te mogą również odpowiadać za zwiększoną częstość aneuploidii chromosomów płciowych u potomstwa. Zwiększone stężenie testosteronu i stosowanych steroidów androgenno-anabolicznych (AASs, ang. *anabolic androgenic steroids*) może zaburzać funkcjonowanie osi podwzgórze–przysadka mózgowa–jądro poprzez hamowanie

podwzgórze i przysadki mózgowej. W efekcie może to obniżać stężenie folitropiny i lutropiny, prowadząc do hamowania syntezy testosteronu, a w konsekwencji do hamowania spermatogenezy. Dodatkowo, poza obniżoną liczbą plemników, zmniejszoną objętością jąder u niektórych osób przyjmujących AASs obserwuje się inne objawy hipogonadyzmu, jak obniżone libido i zaburzenie erekcji. Powrót do normy w przypadku osób stosujących AASa jest możliwy, jednak może trwać stosunkowo długo.

Gonada męska jest również miejscem działania obecnego w plazmie nasienia, plemnikach i najądrach systemu endocannabinoidowego. System ten bierze udział w regulacji ruchliwości plemników, kapacytacji, reakcji akrosomalnej, a przez to w regulacji płodności. Staje się oczywiste, że egzogenne cannabinoide, jak na przykład marihuana i opiaty, łącząc się ze swoimi receptorami, mogą zaburzać płodność mężczyzn poprzez hamowanie wydzielania gonadotropin, głównie LH, i powodować obniżenie produkcji testosteronu w jądrach. Ponadto długotrwałe stosowanie opiatów może wywoływać efekty antydopaminergiczne i powodować zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy krwi. Używanie marihuany może być również przyczyną innych zaburzeń, jak problemy ze wzrodem. Kokaina zaliczana jest do stymulantów aktywności centralnego układu nerwowego i również może hamować uwalnianie LH oraz prolaktyny z przysadki. Brak jest badań wskazujących na wpływ kokainy na płodność mężczyzn, jednak sugeruje się niekorzystny wpływ używki na jakość plemników.

Nie ma wątpliwości, że stosowanie substancji zaliczanych do grupy używek może być przyczyną zaburzenia płodności mężczyzn. Ich szkodliwe działanie uzależnione jest od długości ich stosowania, wysokości dawek, a także indywidualnej wrażliwości organizmu. Pewne jest również, że unikanie substancji o szkodliwym działaniu może zapobiegać potencjalnym problemom z płodnością u mężczyzn. Proponowana terapia powinna być dostosowana do przyczyny powstałych zmian, jakkolwiek jej skuteczność pozostaje często wątpliwa.

Ewa Rajpert-De Meyts

BIOPSJA KONTRALATERALNA JĄDRA U PACJENTÓW Z GUZAMI KOMÓREK PŁCIOWYCH: POBIERAĆ CZY NIE?

Department of Growth and Reproduction, Copenhagen University Hospital (Rigshospitalet), Copenhagen, Denmark, e-mail: erm@rh.dk

Nowotwory jąder wywodzące się z komórek płciowych, które występują u młodych mężczyzn (*seminoma* – nasieniak oraz *nonseminoma* – nowotwory nienasieniakowate), poprzedzone są wewnątrzkanalikowym stanem przedrakowym, tzw. nowotworem komórek płciowych *in situ* (GCNIS, ang. *germ cell neoplasia in situ*), uprzednio nazywanym *carcinoma in situ* (CIS) jądra (Rajpert-De Meyts et al.: Lancet, 2016, 387, 1762–1774; Ulbright et al.: WHO Classification 2016). Pacjenci z jednostronnym złośliwym

rakiem jądra mają zwiększone ryzyko GCNIS w przeciwległym jądrze, który z czasem zagraża przekształceniem się w metachroniczny inwazyjny nowotwór. Wykrycie GCNIS w biopsji z drugiego jądra może temu zapobiec, więc otwarta biopsja chirurgiczna przeciwległego jądra pobierana podczas orchidektomii, jest od lat 80. XX wieku wykonywana w Danii rutynowo (Berthelsen *et al.*: Br Med J., 1979, 2, 363–364). W niektórych innych krajach również wprowadzono tę metodę, a w kilku ośrodkach w północnych Niemczech dla zwiększenia szansy wykrycia zmian przedrakowych często stosuje się podwójną (ang. *two-site*) biopsję (Dieckmann *et al.*: Eur Urol., 2007, 51, 175–185; Ruf *et al.*: Andrology, 2015, 3, 92–98). Jednakże pobieranie biopsji jest dyskutowane i przez wiele ośrodków uważane za inwazyjną metodę o zbyt niskiej skuteczności diagnostycznej. Niedawno przeprowadzona ogólnokrajowa duńska analiza wykazała, że u 1,9% pacjentów, u których pobrano biopsję kontralateralną, pomimo negatywnego wyniku pojawił się metachroniczny rak jądra w trakcie okresu obserwacji trwającego do 20 lat (Kier *et al.*: Annals Oncol., 2015, 26, 737–742). Wyniki te skłoniły nas do przeprowadzenia analizy wyników biopsji screeningowych pobranych od 659 pacjentów w okresie 11 lat (1996–2007), gdy metodyka była starannie opracowana, włączając immunohistochemiczne (IHC) wybarwienia z przeciwciałami specyficznymi dla GCNIS (markerami komórek nowotworowych). U 7% pacjentów GCNIS został wykryty i wyleczony radioterapią, czyli ze znamiennej wyższą częstością niż 4% w badaniu ogólnokrajowym. W ciągu 10–21 lat obserwacji tylko u 5 pacjentów (0,76%) z negatywną biopsją pojawił się metachroniczny rak jądra, a więc ze znacznie niższą częstością w porównaniu z 2,2% pacjentów, u których we wcześniejszym okresie nie pobrano biopsji (Rajpert-De Meyts *et al.*, w przygotowaniu).

Powyższe wyniki pozwalają sformułować wniosek, że biopsja screeningowa jądra przeciwległego w celu wykrycia GCNIS zapobiega metachronicznym rakom w 4–7% przypadków. Sukces metody zależy w dużej mierze od biegłości chirurga i jakości technicznej, dlatego zaleca się wykonywanie biopsji w wyspecjalizowanych ośrodkach, które mają możliwość wykonania nieodzownego według obecnego standardu wybarwienia IHC. Jednakże nawet najlepiej wykonana biopsja kontralateralna nie jest w stanie całkowicie zapobiec metachronicznym rakom jądra, dlatego pożądaną są badania naukowe mające na celu opracowanie nowych, bardziej czułych metod screeningowych.

Andrzej Rogoza, Marta Pietruszczak

PRZYPADEK CIĄŻY BIOCHEMICZNEJ Z NASIENIA MĘŻCZYZNY Z ZESPOŁEM KARTAGENERA PO ZASOSOWANIU PROCEDURY IVF ICSI

Klinika Leczenia Niepłodności INVIMED Gdynia;
e-mail: rogoza@poczta.fm

Zespół Kartagenera (ZK), czyli pierwotna dyskineza rzęsek (PCD, ang. *primary ciliary dyskinesia*), jest chorobą dziedziczną w sposób autosomalny recesywny (Berdon i Willi: *Pediatr Radiol.* 2004, 34, 38–42). Na PCD składa się triada objawów: odwrócenie trzewi, przewlekłe zapalenie zatok oraz rozstrzenie oskrzeli. Istotą choroby jest mutacja w genie kodującym białko dyneinę w rzęskach (Chilvers i *wsp.*: *J Allergy Clin Immunol.* 2003, 112, 3, 518–524). Konsekwencją mutacji u mężczyzn jest asthenozoospermia. W celu uzyskania ciąży w procedurze *in vitro* opracowano kilka metod wybierania („uruchomienia”) plemników zdolnych do zapłodnienia w celu zastosowania ich w docytoplazmatycznej iniekcji do komórki jajowej (ICSI, ang. *intracytoplasmic sperm injection*), np. metoda pipetowa, z pentoksyfiliną (Cayan *et al.*: *Fertil Steril.* 2001, 76, 3, 612–614; Hattori *et al.*: *Fertil Steril.* 2011, 95, 7, 2431.e9–11).

U mężczyzny z PCD, lat 28, o wskaźniku masy ciała (BMI, ang. *body mass index*) 30,2 kg/m², o prawidłowej budowie jąder i prącia, bez patologicznych zmian w powrózkach nasiennych, stwierdzono w spermiogramie: koncentracja plemników – 36 mln/ml, ruchliwość – 0%, prawidłowa morfologia – 4%, żywotność (Host-test) – 63%. Partnerkę stymulowano według protokołu krótkiego z antagonistą gonadoliberyny i uzyskano 8 dojrzałych komórek jajowych. Plemniki selekcjonowano 2 metodami: pipetową i z pentoksyfiliną. Uzyskano cztery zapłodnione komórki. Trzy komórki zostały zapłodnione plemnikami wyselekcjonowanymi przy użyciu pierwszej metody. Jedna z wykorzystaniem pentoksyfiliny. W wyniku hodowli *in vitro* uzyskano dwa zarodki odpowiedniej jakości, które podano pacjentce. Po 14 dniach stwierdzono ciążę biochemiczną.

Potwierdzono skuteczność metod wyszukiwania żywych plemników u mężczyzn z zespołem Kartagenera, co zaowocowało uzyskaniem 3-dniowych zarodków. Biorąc pod uwagę większą liczbę zarodków pochodzących z selekcji plemników metodą pipetową, należy rozważyć stosowanie tej metody w następnych przypadkach.

Aleksandra Rosiak^{1,6}, Kamil Gill¹, Joanna Jakubik¹,
Monika Frączek⁵, Michał Kupś^{4,6}, Łukasz Patorski^{1,3},
Rafał Kurzawa^{2,6}, Maciej Kurpisz⁵, Małgorzata Piasecka¹

WYBRANE PARAMETRY SEMINOLOGICZNE MĘŻCZYZN RÓŻNYCH GRUP WIEKOWYCH

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; ⁵Instytut Genetyki Człowieka w Poznaniu, Polska Akademia Nauk; ⁶VitroLive Centrum Ginekologii i Leczenia Niepłodności w Szczecinie;
e-mail: rosiak.aleksandra@yahoo.com

Późne ojcostwo staje się zjawiskiem socjologicznym. Młodzi ludzie inwestując w swój rozwój, chcą uzyskać

odpowiedni status ekonomiczny i odkładają decyzję o posiadaniu potomstwa na czwartą, a nawet piątą dekadę życia, szczególnie mężczyźni (*Herati i wsp.*: Fertil Steril. 2017, 107, 319–323). Celem badań była ocena wpływu wieku mężczyzny na standardowe (analiza według WHO, 2010) oraz molekularne (ocenione za pomocą testów z wykorzystaniem błękitu aniliny, toluidyny, chromomycyny A3, testu TUNEL) parametry seminologiczne.

U mężczyzn ≥ 40 . r.ż. obniżała się objętość ejakulatu, odsetek plemników morfologicznie prawidłowych oraz wzrastał odsetek plemników z fragmentacją DNA w porównaniu do mężczyzn < 40 r.ż. Podobnie u mężczyzn z normozoospermia lub nieprawidłowymi parametrami seminologicznymi ≥ 40 r.ż. zmniejszała się także objętość ejakulatu i wzrastał odsetek plemników z obniżoną integralnością materiału genetycznego. Z kolei u badanych ≥ 45 . r.ż. dochodziło do istotnego zmniejszenia objętości ejakulatu oraz całkowitej liczby plemników w ejakulacie. Między 30.–35. r.ż. obniżała się istotnie koncentracja męskich gamet w ejakulacie oraz wzrastał indeks teratozoospermii w porównaniu z mężczyznami < 30 . r.ż. Mężczyźni < 30 . r.ż. mieli istotnie wyższy odsetek plemników o prawidłowej morfologii oraz wykazujących ruch. Najwyższy odsetek męskich komórek rozrodczych z nacięciami DNA obserwowano u mężczyzn między 41. a 45. r.ż.

Wydaje się, że wraz z wiekiem może dochodzić do nieprawidłowości w procesie spermatogenezy. Najistotniejsze, niekorzystne zmiany obserwowane były powyżej 45. r.ż., a nawet już > 40 . r.ż. Należy zatem zwiększać świadomość populacji, z jakim ryzykiem może wiązać się późne ojcostwo.

Iwona Rotter, Aleksandra Rył, Aleksandra Szylńska

OSTEOPOROZA U MĘŻCZYŻN – FAKTY I MITY

Zakład Rehabilitacji Medycznej i Fizjoterapii Klinicznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie;
e-mail: iwona.rotter@pum.edu.pl

Osteoporoza u mężczyzn wciąż jest problemem niedocenianym. Zasadniczy wpływ na masę kostną ma szczytowa masa kostna uzyskiwana po 20. r.ż i szybkość jej ubytku. Utrata gęstości tkanki kostnej zaczyna się u większości mężczyzn po 40. r.ż., jednak w przeciwieństwie do kobiet u mężczyzn nie stwierdza się gwałtownej redukcji gęstości tkanki kostnej. Stopniowo zmniejsza się aktywność osteoblastów i skraca się długość ich życia, co w efekcie skutkuje nasileniem procesu resorpcji kości. Badania epidemiologiczne wskazują, że życiowe ryzyko złamań dla 50-letnich mężczyzn wynosi 13%, a dla mężczyzn 80-letnich wzrasta do 25%. Istotną rolę w utrzymaniu właściwej gęstości kości odgrywają androgeny, a zwłaszcza testosteron. Występujący u części mężczyzn hipogonadyzm związany z wiekiem sprzyja obniżaniu gęstości tkanki kostnej. Nie bez znaczenia

jest też rola estrogenów. Badania wykazują, że u mężczyzn z obniżonym stężeniem estrogenów obserwuje się zmniejszoną gęstość kości. Zgodnie z wytycznymi The Endocrine Society z 2012 r. wszyscy mężczyźni powyżej 70. roku życia powinni mieć wykonane badanie densytometryczne, natomiast w odniesieniu do mężczyzn między 50. a 69. rokiem życia zaleca się densytometrię tym, u których stwierdza się dodatkowe czynniki ryzyka złamań (*Głuszko: Med Prakt.* 2016, 5, 52–56). U mężczyzn zaleca się bardzo ostrożne korzystanie z tzw. kalkulatorów oceniających ryzyko złamania (np. FRAX, ang. *Fracture Risk Assessment Tool*) z uwagi na możliwość zawyżania rozpoznania osteoporozy i niepotrzebnego leczenia. W postępowaniu terapeutycznym obok preparatów wapnia i witaminy D3 stosuje się bisfosfoniany, a w uzasadnionych przypadkach włącza się do leczenia teryparatyd i denosumab. Ponadto u mężczyzn z hipogonadyzmem związanym z wiekiem zaleca się podawanie testosteronu, jednak wpływ takiego postępowania na ryzyko złamań pozostaje nieznany.

Jolanta Słowikowska-Hilczek¹, Maria Szarras-Czapnik²

PŁODNOŚĆ OSÓB Z ZABURZENIAMI RÓŻNICOWANIA PŁCIOWEGO

¹Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; ²Klinika Endokrynologii i Diabetologii, Instytut „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie;
e-mail: jolanta.slowikowska-hilczek@umed.lodz.pl

Dla prawidłowego rozwoju płciowego konieczna jest zgodność między płcią genetyczną, gonadalną, genitalną, somatyczną oraz psychiczną. Jeśli brak jest tej zgodności, pojawiają się zaburzenia rozwoju płci (ZRP, ang. *disorders of sex development*).

Zaburzenia te obserwuje się zwykle w postaci nadmiernej maskulinizacji u osób z płcią genetyczną żeńską, np. we wrodzonym przeroście nadnerczy lub niedostatecznej maskulinizacji u osób z płcią genetyczną męską, np. w dysgenезji jąder, zaburzeniach biosyntezy testosteronu lub dihydrotestosteronu czy niewrażliwości na androgeny. Obraz kliniczny jest zróżnicowany, a nasilenie objawów zmienne w zależności od wieku pacjenta (*Rey i wsp.*: Best Pract Res Endocrinol Metab. 2011, 25, 221–238).

Postępowanie medyczne w takich przypadkach stwarza wiele problemów, które w znacznej mierze wynikają z braku dostatecznej wiedzy na temat patofizjologii tych zaburzeń. Główne trudności, z jakimi spotyka się zespół diagnostyczno-terapeutyczny, to: nadanie płci metrykalnej, przewidywanie tożsamości płciowej, czynności hormonalnej gonad oraz płodności, a także decyzja co do podjęcia zabiegów chirurgicznych obejmujących narządy płciowe oraz gonady. Postępowanie terapeutyczne wywołuje nadal wiele kontrowersji m.in. dlatego, że osoby z ZRP często mają usuwane gonady ze względu

na wysokie ryzyko zmian nowotworowych po okresie dojrzewania płciowego, ale w ten sposób pozbawiane są szansy na posiadanie biologicznego potomstwa.

W latach 2013–2016 zostały przeprowadzone europejskie badania nad odległymi wynikami leczenia chirurgicznego i hormonalnego oraz wsparcia psychologicznego u osób z ZRP o akronimie dsd-LIFE. W badaniu wzięło udział 1040 pacjentów z różnym przyczynami ZRP. Badano m.in. płodność tych osób. Wykazano, że większość osób z ZRP jest nieodwracalnie niepłodna (Słowikowska-Hilczner i wsp.: *Fertil Steril*. 2017, pii:S0015-0282(17)31708-9). Niektóre zaburzenia rozwoju płci nie wykluczają jednak posiadania dzieci. Wrodzony przerost nadnerczy powoduje poważne zaburzenia hormonalne, co obniża płodność, ale po zastosowaniu odpowiednich metod terapii hormonalnej i wspomagania rozrodu wskaźnik ciąży u tych kobiet jest zbliżony do tego wśród kobiet zdrowych. Bez szans na płodność są pacjenci z 46,XY i całkowitą niewrażliwością na androgeny oraz z całkowitą dysgenezą gonad, a także mężczyźni z kariotypem 46,XX. Inaczej jest w przypadku częściowej niewrażliwości na androgeny czy częściowej dysgenezy gonad, gdzie płodność jest możliwa. Jest bowiem obecna struktura jądra, która może zawierać komórki spermatogenezy, a w okresie dojrzałości nawet pojedyncze plemniki, które można wykorzystać do zapłodnienia metodami rozrodu wspomaganego. W związku z wynikami programu dsd-LIFE trwają prace nad opracowaniem rekomendacji dotyczących postępowania terapeutycznego u osób z ZRP.

Badanie sponsorowane przez 7 Program Ramowy Unii Europejskiej nr 305373 oraz Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego, Grant nr 2922/7.PR/2013/2

Jerzy Starzyk

OPÓŹNIONE DOJRZEWANIE U CHŁOPCÓW

Klinika Endokrynologii Dzieci i Młodzieży, Katedra Pediatrii, Instytut Pediatrii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków; e-mail: jeryzstarzyk@cm-uj.krakow.pl

U chłopców najczęściej występuje hipogonadyzm przejściowy spowodowany konstytucjonalnym opóźnieniem wzrostania i dojrzewania (KOWD). Rzadszy jest hipogonadyzm trwały spowodowany uszkodzeniem podwzgórza lub przysadki (wtórny), pierwotnym uszkodzeniem gonad (pierwotny) lub jednoczesnym uszkodzeniem obu tych struktur (złożony). Rozpoznanie poszczególnych postaci hipogonadyzmu sugerują występujące w kolejnych okresach życia zaburzenia rozwoju płciowego lub inne niespecyficzne objawy. Dysgeneza gonad objawia się u noworodka zaburzeniem rozwoju zewnętrznych narządów płciowych (46,XY DSD), natomiast wrodzona wielohormonalna niedoczynność przysadki (WNP) niedorozwojem prącia, zmniejszoną objętością jąder i wnetrostwem, którym towarzyszyć może hipoglikemia oraz

hiperbilirubinemia. Występujące w okresie dziecięcym hamowanie wzrostania, objawy neurologiczne i okulistyczne oraz moczówka prosta, bez współistniejących zaburzeń rozwoju płciowego, mogą być wynikiem wrodzonej lub nabytej WNP. W okresie młodzieńczym schorzenia wywołujące hipogonadyzm manifestują się brakiem zwiększenia objętości jąder (>4 mL) w wieku ≥ 14 lat lub brakiem progresji dojrzewania w okresie 4,5 lat od początku dojrzewania. Rozpoznanie hipogonadyzmu u noworodka potwierdza wykazanie w surowicy krwi niskich stężeń lutropiny (LH, ang. luteinizing hormone) i folikulotropiny (FSH, ang. follicle-stimulating hormone), testosteronu, hormonu antymüllerowskiego (AMH, ang. anti-müllerian hormone) i inhibiny B. W okresie dziecięcym charakterystyczne są niskie stężenia inhibiny B i AMH, a w okresie dojrzewania – wysokie podstawowe stężenie FSH w hipogonadyzmie pierwotnym oraz zbyt niski wyrzut LH po stymulacji gonadoliberyną (GnRH, ang. gonadotropin-releasing hormone) w hipogonadyzmie wtórnym. Niskie stężenie inhibiny B jest typowe dla hipogonadyzmu złożonego i pozwala ponadto na odróżnienie trwałego izolowanego niedoboru gonadotropin od przejściowego w KOWD. W hipogonadyzmie wtórnym należy wykonać badanie rezonansu magnetycznego okolicy podwzgórza i przysadki, a u chorych z hipogonadyzmem pierwotnym – badanie kariotypu oraz badanie ultrasonograficzne gonad. Leczenie chirurgiczne jest ograniczone do guzów nadsiodłowych wywołujących objawy miejscowe. Radio- i chemoterapia jest leczeniem z wyboru w guzach zarodkowych i glejakach. Nie należy usuwać guzów przysadki spowodowanych mutacją genu *Prop-1* lub *LHX3*. Celem leczenia mikroprącia u noworodka stosuje się kilkumiesięczne leczenie testosteronem lub LH i FSH, albo miejscowe dihydrotestosteronem. W okresie młodzieńczym należy zastosować stopniową 3–4-letnią indukcję dojrzewania płciowego, która w hipogonadyzmie pierwotnym polega na stosowaniu testosteronu. W hipogonadyzmie wtórnym leczenie można rozpoczynać zarówno testosteronem, jak i rekombinowanymi LH i FSH.

Piotr Paweł Świniarski

REKONSTRUKCJA PRĄCIA PO ZABIEGACH ONKOLOGICZNYCH, AMPUTACJACH URAZOWYCH I W PRZYPADKU NIEPEŁNEGO ROZWOJU NARZĄDÓW PŁCIOWYCH

St Peter's Andrology Centre and Andrology Department, Institute of Urology, University College London Hospitals, Londyn, Wielka Brytania; e-mail: piotr.swiniarski@hotmail.com

Prawidłowo zbudowane i normalnie funkcjonujące prącie to dla każdego mężczyzny bardzo istotny element stanu zdrowia fizycznego i psychicznego. Narządy płciowe nieprawidłowo wykształcone lub utrata prącia w wyniku choroby nowotworowej albo urazu powodują nie tylko

brak możliwości podjęcia aktywności seksualnej, ale także są silnym czynnikiem stresogennym, doprowadzając do depresji lub innych zaburzeń psychicznych.

Rekonstrukcja prącia jest dużym wyzwaniem dla chirurga. Nowe prącie powinno nie tylko wyglądać podobnie do naturalnego narządu płciowego, ale także spełniać jego dwie podstawowe funkcje: moczową – być końcowym odcinkiem dolnych dróg moczowych i nasienych, oraz płciową – mieć możliwość uzyskania odpowiednio sztywnej erekcji pozwalającej na podjęcie współżycia płciowego. Aby to uzyskać, należy wytworzyć prącie z wewnętrzną cewką moczową, zaś w tak przygotowane prącie wszczepić protezy ciał jamistych. Najlepsze efekty uzyskuje się, rekonstruując prącie z płatów skórnych, cewkę moczową z części płata skórniego wykorzystanego na prącie lub z błony śluzowej policzka. Płaty skórne mogą być płatami zrotowanymi pochodzącymi z podbrzusza, spojenia łonowego, pachwin, zaś ich ukrwienie opiera się na naczyniach krwionośnych z części skóry niemobilizowanej. Płaty skórne uszypułowane pobiera się zwykle z uda, zaś ich ukrwienie opiera się o szypułę naczyniową, której długość i ruchomość pozwala na transfer płata z uda na spojenie łonowe. Płaty skórne wolne pobiera się z dowolnej okolicy ciała pozwalającej na wypreparowanie jednego kawałka skóry z szypułą naczyniową zapewniającą ukrwienie dla całego obszaru płata, a następnie przyszywa się je nad spojeniem łonowym i zespała mikrochirurgicznie z dostępnymi w tej okolicy naczyniami tętniczymi, żylnymi i nerwami. Najczęściej wykorzystuje się w tym celu płaty skórne z podbrzusza, przedramienia, uda lub płat skórno-mięśniowy z mięśnia najszerzego grzbietu. Wybór konkretnej techniki i płata skórniego zależy od preferencji pacjenta, warunków anatomicznych, preferencji i doświadczenia chirurga. Po wykonaniu falloplastyki oraz przeczekaniu okresu wygojenia i wczesnych powikłań pooperacyjnych wszczepia się w prącie protezy ciał jamistych. Rekonstrukcja jest trudna, długotrwała i obciążona wysokim ryzykiem powikłań, ale wykonalna i dająca szansę na odzyskanie przez mężczyznę w pełni sprawnego prącia.

Michał Witt

RZĘSKI I WICI – BIOLOGICZNA RÓŻNORODNOŚĆ W GENETYCZNEJ JEDNOŚCI

Zakład Genetyki Molekularnej i Klinicznej, Instytut Genetyki Człowieka, Polska Akademia Nauk, Poznań;
e-mail: michal.witt@igcz.poznan.pl

Znanych jest ponad 30 różnych genów, które mają znaczenie dla dziedziczenia pierwotnej dyskinezy rzęsek (PCD, ang. primary ciliary dyskinesia,) i powstania jej objawów. Fenotyp kliniczny PCD wynika w całości z zaburzenia funkcji kinetycznej rzęsek ruchomych. Najważniejsze z genów PCD to geny białek zewnętrznych i wewnętrznych ramion dyneiny: *DNAH5*, *DNAIL1*, *DNAIL2*. Istotne są również geny kodujące białka szprych

promienistych (*RSPH1*, *RSPH4A*, *RSPH9*) czy mostków neksynowych (*CCDC39*, *CCDC40*, *CCDC164*, *CCDC65*). Liczba mutacji poszczególnych genów jest różna w różnych populacjach. W polskiej populacji stosunkowo często pojawiają się mutacje genu *SPAG1*. Mutacje różnych genów w różny sposób wpływają na strukturę rzęsek. Np. uszkodzenia zewnętrznych ramion dyneiny powodowane są w 50% przez mutacje genu *DNAH5* i w 10% przez mutacje *DNAIL1*; 10% uszkodzeń zewnętrznych i wewnętrznych ramion dyneiny powodowanych jest przez mutacje *SPAG1*; mutacje *CCDC40* i *CCDC39* razem powodują 70% dezorganizacji mikrotubul z utratą wewnętrznych ramion dyneiny. Ponieważ więc plemnika jest strukturą analogiczną do rzęsek ruchomych, podobne zmiany genetyczne powodują defekty kinetyczne wici, wpływając na ich funkcjonalność biologiczną.

Jan Karol Wolski

POZYSKIWANIE MĘSKICH KOMÓREK GENERATYWNYCH DO ROZRODU WSPOMAGANEGO

Przychodnia Lekarska „nOvum”; Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Warszawa; e-mail: jkwolski@op.pl

Zastosowanie w leczeniu niepłodności technik wspomaganego rozrodu (ART, ang. *assisted reproductive technologies*), a zwłaszcza zapłodnienia pozaustrojowego (IVF, ang. *in vitro fertilization*) spowodowało, że jednym z ważniejszych zadań andrologii stało się pozyskanie od mężczyzny komórek generatywnych przeznaczonych do użycia w protokołach inseminacji domacicznej (IUI, ang. *intrauterine insemination*) i zapłodnienia pozaustrojowego. W oligospermii farmakoterapia (stymulacja spermatogenezy, leczenie infekcji układu moczowo-płciowego, immunomodulacja) i chirurgia (operacja varicocele, przepukliny pachwinowej, wodniaka jądra, wycięcie zanikłej gonady) mogą poprawić potencjał osobniczej płodności mężczyzny i umożliwić poczęcie w protokołach IUI lub IVF, także naturalnie. Brak wytrysku lub azoospermia wymagają zabiegowego pozyskania plemników. W przypadku aspermii (*aejakulacji*), której przyczynami są uraz rdzenia kręgowego, wady rozwojowe, operacje w obrębie jamy brzusznej, miednicy mniejszej, schorzenia neurologiczne, neuropatia cukrzycowa, wibrostymulacja prącia lub elektroejakulacja pozwalają uzyskać nasienie do IUI lub IVF. Dla torbieli pośrodkowej stercza dedykowana jest endoskopowa resekcja wzgórek nasiennego (TURED, ang. *transurethral resection of ejaculatory duct*). W wytrysku wstecznym (*ejaculatio retrograda*) alkalizacja moczu i cewnikowanie pęcherza moczowego po symulacji aktu płciowego pozwalają na pozyskanie plemników do IUI. Azoospermia (NOA, *nie-obturacyjna* 60% / OA, *obturacyjna* 40%) wymaga procedur operacyjnych. Biopsję gonad zawsze poprzedza ocena

genetyczna: kariotyp, mutacja CFTR (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), delecja AZF (ang. *azoospermia factor*), ponieważ do 20% azoospermii towarzyszą aberracje genetyczne. Typy biopsji: 1. Otwarta (chirurgiczna): klasyczna (TESE, ang. *testicular sperm extraction*); z użyciem mikroskopu operacyjnego (m-TESE, ang. *microdissection-TESE*); chirurgiczne pozyskanie plemników z nasieniowodu (MVAS, ang. *microsurgical vasal sperm aspiration*); z najądrza (MESA, ang. *microsurgical epididymal sperm aspiration*); 2. Przezskórna igłowa (technika małoinwazyjna): nasieniowodu (PVAS, ang. *percutaneous vasal sperm aspiration*), najądrza (PESA, ang.

percutaneous epididymal sperm aspiration); biopsja cienkoigłowa jądra (TeFNA, ang. *testicular fine needle aspiration*) cytologia; gruboigłowa dająca pełny obraz architektury jądra (TESA, ang. *testicular sperm aspiration*). Materiał pobrany w czasie biopsji obok analizy pod kątem plemników (Johnsen: *Hormones*. 1970, 1, 2–25) musi zawierać ocenę onkologiczną, z uwagi na 10–20-krotny wzrost ryzyka nowotworów jąder u mężczyzn z azoospermią (Olesen: *Fertil Steril* 2017.107.74–82). Biopsji zawsze towarzyszy krioprotekcja tkanki gonadalnej. M-TESE rekomenduje Europejskie Towarzystwo Urologiczne (EAU, 2017).