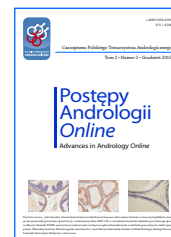




Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

KONFERENCJA POLSKIEGO TOWARZYSTWA ANDROLOGICZNEGO 17. DZIEŃ ANDROLOGICZNY

Sprawozdanie

W dniach 16–17 października 2015 r. w Hotelu Poznański w Luboniu k. Poznania odbyła się Konferencja – 17. Dzień Andrologiczny organizowana przez Polskie Towarzystwo Andrologiczne. Praktyczną stroną organizacji tego wydarzenia zajęło się Biuro Organizacji Konferencji Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu przy współpracy Komitetu Organizacyjnego Sympozjum pod przewodnictwem prof. Piotra Jędrzejczaka i Komitetu Naukowego pod przewodnictwem prof. Jolanty Słowikowskiej-Hilczar.

Spotkanie poprzedziły warsztaty poświęcone ocenie plemników w dużym powiększeniu do wykorzystania w rozrodzie wspomaganym (IMSI, ang. *intracytoplasmic morphologically selected sperm injection*) oraz automatycznej ocenie seminologicznej sponsorowane przez firmę TK Biotech.

Część naukową Konferencji rozpoczęło powitanie wygłoszone przez Przewodniczącą Polskiego Towarzystwa Andrologicznego, a jednocześnie Przewodniczącą Komitetu Naukowego, prof. dr hab. med. Jolantę Słowikowską-Hilczar oraz Przewodniczącego Komitetu Organizacyjnego prof. dr hab. n. med. Piotra Jędrzejczaka z Kliniki Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Następnie dr Anna Lipnicka, Sekretarz Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych, wygłosiła wykład na temat najnowszych aktów prawnych dotyczących diagnostyki andrologicznej. Dr Marta Sochaj przedstawiła możliwości uzyskania tytułu androloga klinicznego poprzez szkolenie i egzamin European Academy of Andrology. Wręczono Nagrodę Młodych Polskiego Towarzystwa Andrologicznego im. Prof. Michała Bokińca, którą w tym roku otrzymała mgr biol. Ewelina Górowska z Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie.

Sesje naukowe rozpoczęli goście zagraniczni, prof. Aleksander Giwercman i dr hab. Yvonne Lundberg-Giwercman ze Szwecji. Tematyka Konferencji była bardzo różnorodna. Omawiano zagadnienia związane

z męską niepłodnością, infekcjami męskich narządów płciowych, wpływem leków oraz czynników środowiskowych na czynność męskiego układu płciowego, a także nowe metody diagnostyczne w niepłodności i możliwości terapeutyczne. Poruszano także tematykę zaburzeń seksualnych u mężczyzn, chorób prostaty i wad rozwojowych męskiego układu płciowego oraz postępów w naukach podstawowych związanych z zagadnieniami andrologicznymi. Dr Renata Walczak-Jędrzejowska przedstawiła propozycję Rekomendacji odnośnie badania nasienia, opracowaną przez przedstawicieli Polskiego Towarzystwa Andrologicznego we współpracy z Krajową Izbą Diagnostów Laboratoryjnych. Po raz pierwszy podczas Dnia Andrologicznego była także możliwość przedstawienia własnych wyników badań w postaci krótkich prezentacji. Wykładom towarzyszyły dyskusje klinicystów z diagnostami oraz przedstawicielami nauk podstawowych.

Podczas Konferencji odbyło się Walne Zgromadzenie Członków Polskiego Towarzystwa Andrologicznego, podczas którego zdecydowano o wyborze na następną kadencję (2015–2019) Zarządu Głównego i Komisji Rewizyjnej w tym samym składzie.

Spotkanie zakończył dr n. med. Mariusz Łukaszk zaproszeniem na Konferencję Polskiego Towarzystwa Andrologicznego w Gdańsku w 2016 r.

Streszczenia wykładów

Maria Beisert

TRAUMA A ROZWÓJ SEKSUALNY CHŁOPCA

Zakład Seksuologii Społecznej i Klinicznej, Instytut Psychologii, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu; beisert@amu.edu.pl

Pojęcie traumy psychologicznej bywa używane w dwóch znaczeniach: jako zdarzenie, które wywołuje cierpienie, i jako stan cierpienia występujący u uczestników tego zdarzenia. W wystąpieniu scharakteryzowane zostanie

jedno z najczęściej wymienianych wydarzeń traumatycznych: wykorzystanie seksualne chłopca oraz jego konsekwencje dla rozwoju seksualnego. Za czynniki ryzyka wystąpienia traumy uważane są cechy czynu (agresja, wielokrotność, długotrwałość, działania penetracyjne), cechy ofiary (wiek, zasoby), cechy sprawcy (wiek, płeć, bliskość) oraz kontekst i środowisko, w którym wycho- wuje się ofiara.

Celem wystąpienia jest skonfrontowanie mitów na temat konsekwencji, jakie dla rozwoju seksualnego chłopca i mężczyzny niesie przemoc seksualna, z wyni- kami badań empirycznych.

Anna Berger¹, Grażyna Taszarek-Hauke¹, Jan Hauke³,
Leszek Pawelczyk², Piotr Jędrzejczak²

PORÓWNANIE WYNIKÓW OCENY NASIENIA WYKONANYCH METODĄ MANUALNĄ I WSPOMAGANĄ KOMPUTEROWO

¹Pracownia Andrologii, ²Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu, Ginekologiczno-Położniczy Szpital Kliniczny, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu; ³Instytut Geografii Społeczno-Ekonomicznej i Gospodarki Przestrzennej, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu; aberger@gpsk.am.poznan.pl

Badanie seminologiczne jest niezwykle istotnym ele- mentem diagnostyki niepłodności męskiej. Pozwala ocenić szansę płodności dla pary, jest wskazówką, jaki model leczenia niepłodności męskiej wybrać, oraz czy leczenie przynosi efekt. Właściwa ocena parametrów nasienia ma również kluczowe znaczenie w doborze technik wspomaganego rozrodu. Ze względów praktycz- nych istotne jest, aby była ona wykonywana według jed- nolitych kryteriów.

Grupę badaną stanowiło 230 mężczyzn (wiek 27–57 lat, średnia 37,2 lata) z par, u których przeprowadzono zapłodnienie pozaustrojowe. U pacjentów wykonano badanie nasienia metodą manualną według WHO (2010) i metodą wspomaganą komputerowo (CASA, ang. *Computer Aided Semen Analysis*), w tym u 46 mężczyzn wykonano te badania dwukrotnie (dwa razy manualnie i dwa razy CASA). Komputerowo wspomaganą analizę nasienia przeprowadzono z wykorzystaniem systemu Sperm Class Analyzer® – SCA®.

W przypadku badań jednokrotnych (n = 230) dla wszystkich badanych parametrów (koncentracja, ruch A, ruch B oraz morfologia) różnice średnich były istotne statystycznie (p < 0,05). W przypadku ruchu A plem- ników średnia wyników otrzymywanych manualnie była wyższa niż w wynikach otrzymywanych poprzez obliczenia CASA. Dla pozostałych parametrów zachodziła relacja odwrotna – średnie wyników otrzymywa- nych poprzez obliczenia CASA były wyższe niż średnie z obliczeń manualnych.

W przypadku badań powtórzonych (n = 46) przed- miotem zainteresowania były różnice w pomiarach

(między pierwszym a drugim pomiarem). Różnice te okazały się nieistotne statystycznie dla wszystkich badanych parametrów, zarówno w przypadku obliczeń manualnych, jak i w przypadku obliczeń uzyskanych z CASA. Jednakże rozrzut wyników otrzymywanych poprzez obliczenia wspomagane komputerowo był wyraźnie większy.

Dalszy proces walidacji CASA wydaje się niezbędny do rutynowej analizy nasienia w laboratoriach andro- logicznych.

Barbara Bilińska, Małgorzata Kotula-Balak, Anna
Hejmej, Marta Zarzycka, Katarzyna Chojnacka,
Ewelina Górowska, Laura Pardyak

ZNACZENIE SYGNALIZACJI ANDROGENOWEJ W REGULACJI CZYNNOCI KOMÓREK MĘSKIEGO UKŁADU ROZRODCZEGO

Zakład Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie;
barbara.bilinska@uj.edu.pl

U wszystkich gatunków ssaków różnicowanie oraz funkcjonalna aktywność jąder pozostają pod kontrolą endokrynną obejmującą oś podwzgórzowo-przysadkowo- gonadalną (*Teerds i Huhtaniemi: Human Reprod Update. 2015, 3, 310–328*). Również funkcje najądrza i prostaty regulowane są hormonalnie, przede wszystkim przez androgeny. Dlatego prawidłowa sygnalizacja uruchamiana przez te hormony ma zasadnicze znaczenie w utrzymaniu prawidłowej funkcji komórek męskiego układu rozrodczego. Komórki somatyczne gonady (Leydiga, Sertoliego, mioidalne), komórki nabłonkowe najądrza i prostaty oraz komórki stromy obu narządów wyposażone są w receptor androgenowy, co wskazuje na bezpośrednie działanie androgenów: testosteronu i dihydrotestosteronu na komórki męskiego układu roz- rodczego.

Flutamid jest antyandrogenem stosowanym w bada- niach klinicznych (w terapii raka prostaty) i doświad- czalnych prowadzonych na modelach zwierzęcych (*Murhy i wsp.: Cancer. 1991, 68, 821–828; Zarzycka i wsp.: Andrology. 2015, 569–581*), a mechanizm jego działania jest wyjaśniany w warunkach *in vitro*, m.in. w komórkach Sertoliego i liniach komórek nowotworowych prostaty (*Lee i wsp.: Cancer Res. 2005, 62, 6039–6044*).

Badania prowadzone w Zakładzie Endokrynologii Uniwersytetu Jagiellońskiego wykazały, iż ograniczona dostępność androgenów wywołana flutamidem skutkuje zaburzeniami ekspresji receptora androgenowego (AR) i delokalizacją białka receptorowego oraz zabu- rzonym metabolizmem testosteronu w najądrzu i pro- stacie, co w konsekwencji prowadzi do funkcjonalnych zmian w komórkach docelowych i całych narządach (*Hejmej i wsp.: Biomed Res Int. 2013, 407–678; Lydka i wsp.: Acta Vet Scand. 53, e12; Górowska i wsp.: Andrology 2014, 2, 186–197*). Najnowsze badania wskazują również

na znaczącą rolę sygnalizacji androgenowej w regulacji funkcjonowania połączeń międzykomórkowych w jądrze, najądrzu i prostatie. Ograniczenie dostępności androgenów przez flutamid skutkuje delokalizacją białek budujących barierę: krew–jądro, krew–najądrze i krew–prostate, co może skutkować zaburzonym dojrzewaniem komórek Sertoliego i zaburzeniami homeostazy w najądrzu i prostatie (*Anahara i wsp.*: *Reprod Toxicol.* 2008, 25, 139–143; *Wong i Cheng*: *Curr Top Dev Biol.* 2005, 71, 263–296; *Meng i wsp.*: *Horm Cancer.* 2011, 2, 145–156; *Mital i wsp.*: *Biol Reprod.* 2011, 84, 851–858).
W wykładzie zawarto wyniki badań wykonanych w projekcie HARMONIA3 (2012/06/M/NZ4/00146) – NCN (B.B).

Jolanta Chanduszek-Salska

POMOC PSYCHOLOGICZNA W LECZENIU NIEPŁODNOŚCI

Spółeczna Akademia Nauk w Łodzi; Wydział Nauk Społecznych i Humanistycznych, Instytut Psychologii Stosowanej; jolachan@op.pl

Tak jak nie ma jednego sposobu radzenia sobie z problemem niepłodności, tak też nie ma tylko jednej jego przyczyny. Im dłużej trwa faza badań diagnostycznych i proces leczenia, tym większe prawdopodobieństwo wystąpienia negatywnych emocji, szczególnie stresu i lęku, zwiększa się również ryzyko depresji, pojawienia się trudności w relacji małżeńskiej oraz pogorszenia się poziomu funkcjonowania psychospołecznego partnerów. Niemożność poczęcia dziecka sprzyjać może większej koncentracji uwagi na niezaspokojonej potrzebie, powodując często wzrost lęku przed niepowodzeniem i zawężenie uwagi do sfrustrowanego pragnienia poczęcia dziecka. Opieką psychologiczną pacjenci winni być otoczeni wówczas, kiedy starania nie powiodły się (m.in. pomoc w zaakceptowaniu sytuacji trwałej niepłodności, żałobie po nienarodzonym dziecku i utracie nadziei na biologiczne potomstwo, pomoc w podjęciu decyzji odnośnie adopcji lub pozostania małżeństwem bezdzietnym), a także wówczas, kiedy po zastosowaniu metod wspomagającego rozrodu zostało poczęte dziecko. Należy również pamiętać, że niepłodność zawsze powinna być rozpatrywana w kontekście pary, a pomoc w poprawie lub utrzymaniu dobrych relacji partnerskich, komunikacji i budowaniu umiejętności radzenia sobie ze stresem niepłodności warto uwzględnić jako element wspomagający medyczne leczenie niepłodności.

Profesjonalna pomoc oferowana przez psychologów i psychoterapeutów osobom dotkniętym problemem niepłodności może przybierać różne formy: od rozmowy i konsultacji psychologicznej, psychoedukacji, poprzez terapię indywidualną, terapię pary oraz grupową psychoterapię, a także grupy wsparcia, po interwencję psychologiczną i warsztaty podnoszące kompetencje osobiste, ułatwiające radzenie sobie z emocjami i stresem. Pomoc psychologiczna – dostosowana do potrzeb i sytuacji

zdrowotnej pary – wydaje się nie tylko wskazana, ale często niezbędna (*Stanton i wsp.*: *J Consult Clinic Psychol.* 2002, 70, 3, 751–770; *Domar*: *Fertil Sertil.* 2004, 81, 2, 271–273; *Pook i wsp.*: *Hum Reprod.* 2004, 19, 954–959; *de Liz i Strauss*: *Hum Reprod.* 2005, 20, 5, 1324–1332; *Bidzan*, „Impuls”, Kraków 2006; *Bielawska-Batorowicz*, „Śląsk”, Katowice 2006; *Campagne*: *Hum Reprod.* 2006, 21, 7, 1651–1658; *Schmidt i wsp.*: *Hum Reprod.* 2006, 20, 11, 3248–3256; *Verhaak i wsp.*: *Hum Reprod.* 2007, 22, 1, 305–308; *Podolska i Bidzan*: *Ginekol Pol.* 2011, 82, 44–49; *Bayar i wsp.*: *J Pak Med Assoc.* 2014, 64, 2, 138–145).

Aleksandra Dańczak-Pazdrowska

DERMATOZY MĘSKICH NARZĄDÓW ROZRODCZYCH

Katedra i Klinika Dermatologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu; aleksandra.pazdrowska@onet.eu

Zewnętrzne narządy płciowe z dermatologicznego punktu widzenia stanowią lokalizację szczególną, gdyż skóra w tej okolicy jest cieńsza, stale wilgotna, narażona na częste urazy i kontakt z substancjami drażniącymi. Powoduje to, że dermatozy tam się umiejscawiające postrzegane są jako jedno z większych wyzwań diagnostycznych. Problem dodatkowo pogłębia się z racji cierpienia psychicznego, jakie dotyka większość chorych ze zmianami w tej okolicy. Osoby te cechuje gorsza jakość życia, ograniczanie aktywności seksualnej, a często też oni sami lub ich otoczenie błędnie interpretuje wykwity jako przejaw infekcji przenoszonych drogą płciową. W prezentacji ujęte zostaną wskazówki dotyczące diagnostyki różnicowej najczęstszych dermatoz narządów płciowych u mężczyzn z uwzględnieniem zarówno infekcji przenoszonych drogą płciową, jak i chorób zakaźnych czy nowotworowych.

Mirostawa Gałęcka

ZASTOSOWANIE CELOWANYCH PROBIOTYKÓW W PRZEWLEKŁYCH ZAPALENIACH UKŁADU MOCZOWEGO I PROSTATY U MĘŻCZYZN

Instytut Mikrobiologii w Poznaniu

Przewlekłe zapalenia układu moczowego i prostaty u mężczyzn są wyzwaniem dla lekarza leczącego. Schorzeniom tym towarzyszy wiele objawów, co sprawia, że problem staje się interdyscyplinarny. W dobie rosnącej lekooporności zastosowanie antybiotyków, szczególnie przy nawrotach zapalenia, powinno być przemyślane. Przy braku poprawy klinicznej, po wielu próbach i kolejnych cyklach antybiotykoterapii warto rozważyć zastosowanie celowanych probiotyków oraz zweryfikować ponownie diagnozę.

Drogi moczowe wysłane są nabłonkiem wchodzącym w skład systemu immunologicznego związanego z błonami śluzowymi (MALT, ang. *mucosa-associated lymphoid tissue*). Poprzez podawanie doustne odpowiednio dobranych preparatów zawierających żywe bakterie oraz lizaty bakteryjne pobudzane są mechanizmy odpornościowe na śluzówkach i dochodzi do zwiększonej produkcji immunoglobuliny A wydzielniczej (sIgA, ang. *secretory immunoglobulin A*). W ostatnich latach wyizolowano szczepy bakteryjne, które zostały zakwalifikowane do szczepów probiotycznych, charakteryzujące się w badaniach *in vitro* wybitnym przyleganiem do nabłonka jelitowego i hamowaniem rozwoju patogennych form bakterii, takich jak *E. coli*, *Enterococcus*, *Streptococcus* oraz grzybów z rodzaju *Candida*. Warto podkreślić, że wprowadzenie do terapii szczepów probiotycznych może zapobiegać translokacji patogenów z jelita do cewki moczowej i prostaty.

Kamil Gill¹, Aleksandra Rosiak^{1,2}, Anna Kaziemko³, Anna Rymaszewska⁴, Joanna Jakubik¹, Rafał Kurzawa^{5,2}, Tomasz Bączkowski³, Małgorzata Piasecka¹

WPLYW STANDARDOWYCH PARAMETRÓW SEMINOLOGICZNYCH ORAZ WYBRANYCH PARAMETRÓW CHROMATYNY PLEMNIKA NA ZAPŁODNIENIE, ROZWÓJ ZARODKA I UZYSKANIE CIĄŻY W LECZENIU METODĄ ICSI

¹Katedra i Zakład Histologii i Biologii Rozwoju; ²VitroLive Centrum Ginekologii i Leczenia Niepłodności, Szczecin; ³Klinika Perinatologii, Położnictwa i Ginekologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, ⁴Katedra Genetyki, Uniwersytet Szczeciński, ⁵Zakład Zdrowia Prokreacyjnego, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie; kamilgill@wp.pl

Wpływ chromatyny plemników na proces zapłodnienia, rozwój zarodka i uzyskanie ciąży jest niejednoznaczny (*Garolla i wsp.*: *Reprod Biomed Online*. 2015, 31, 100–107). Dlatego też celem badań było znalezienie związku między standardowymi parametrami seminologicznymi, wybranymi markerami chromatyny plemników (protaminacja i zmiany polimorficzne genów protamin 1 – *PRM1* i 2 – *PRM2*) a zapłodnieniem komórki jajowej, rozwojem zarodka i uzyskaniem ciąży w warunkach zastosowania docytoplazmatycznej iniekcji plemnika (ICSI, ang. *intracytoplasmic sperm injection*).

Badaniami objęto mężczyzn z niepłodnych par leczonych metodą ICSI (n = 209). Porównanie grupy mężczyzn z par, dla których uzyskano ≤50% prawidłowych parametrów embriologicznych, z grupą mężczyzn, dla których uzyskano >50% prawidłowych parametrów embriologicznych ocenianych w 1., 3. i 5. dobie po zapłodnieniu oraz grupy mężczyzn z par, dla których nie uzyskano ciąży z grupą mężczyzn z par, dla których uzyskano ciążę, nie wykazało istotnych różnic w zakresie standardowych

parametrów seminologicznych, protaminacji chromatyny oraz częstości występowania genotypów zidentyfikowanych zmian polimorficznych. Natomiast istotnie starsi mężczyźni pochodzili z par, które nie uzyskały ciąży. Standardowe parametry seminologiczne i protaminacja chromatyny nie korelowały z parametrami embriologicznymi i nie prezentowały dla nich istotnej i satysfakcjonującej wartości diagnostycznej. Jedynie wiek mężczyzn oraz odsetek zarodków o najwyższej jakości w 5. dobie miał istotną, odpowiednio średnią bądź satysfakcjonującą wartość diagnostyczną dla uzyskania ciąży.

Uzyskane wyniki wskazują na brak związku, w tym wartości diagnostycznej, między badanymi parametrami seminologicznymi oraz zidentyfikowanymi polimorfizmami a parametrami embriologicznymi. Jednakże, wraz ze wzrostem wieku mężczyzn może obniżyć się potencjał płodnościowy nasienia.

Aleksander Giwercman¹, Johannes Bobjer¹, Christos Tsatsanis², Kristina Åkesson³, Yvonne Lundberg Giwercman¹

DECREASED LIFE EXPECTANCY IN MEN FROM INFERTILE COUPLES – CAN IT BE PREVENTED?

¹Department of Translational Science; Lund University, Malmö, Sweden; ²Faculty of Medicine, University of Heraklion, Crete, Greece; ³Department of Clinical Sciences, Lund University, Malmö, Sweden; aleksander.giwercman@med.lu.se

Infertility affects 15% of all couples and it has been shown that men from infertile couples have a decreased life expectancy, it being most affected in those with poorest sperm parameters (*Jensen et al.*: *Am J Epidemiol*. 2009, 170, 559–65). In the male, the treatment is focusing on retrieving spermatozoa for assisted reproduction. No further investigation for diseases underlying male subfertility is done routinely, although some cases might be associated with hypogonadism, which subsequently may lead to increased morbidity and mortality.

In a recent study of approximately 200 men from infertile couples and a corresponding number of age matched controls (*Bobjer et al.*, submitted) we looked at the prevalence of biochemical signs of hypogonadism (BH) in the former group of patients. BH was defined as high levels of luteinizing hormone (LH). And/or low serum testosterone (T) and/or being on androgen replacement therapy. We also looked at association between BH and signs of metabolic disturbance, dyslipidemia, changes of blood pressure and/or decreased bone mass density (BMD).

As compared to controls, the risk of BH was significantly increased among all subfertile men (OR 10; 95% CI, 5.1, 22), being highest in those with non-obstructive azoospermia. Hypogonadal subfertile men had higher glycated haemoglobin (HbA1c) concentration and lower

lumbar spine BMD compared to eugonadal subfertile men, differences that were further enhanced in subfertile men with subnormal T levels. We also found that the levels of T were inversely associated with serum concentration of several inflammatory markers (Bobjer *et al.*: PLoS One. 2013, 8, e61466), including tumor necrosis factor α (TNF α).

We conclude that young subfertile men have markedly increased prevalence of hypogonadism, which is linked to adverse metabolic pattern and decreased BMD. Low grade systemic inflammation linked to testosterone deficiency may represent the pathogenetic link between male subfertility and decreased life expectancy. Endocrine assessment and, if necessary, measures to prevent metabolic disease and osteoporosis is recommended in the management of men from infertile couples.

Wojciech Hanke

ŚRODOWISKOWE I ZAWODOWE CZYNNIKI RYZYKA OBNIŻONEJ JAKOŚCI NASIENIA

Zakład Epidemiologii Środowiskowej, Pracownia Środowiskowych Zagrożeń Reprodukcyjnych, Instytut Medycyny Pracy w Łodzi; wojt@imp.lodz.pl

Szereg badań wskazuje na znaczące obniżenie się parametrów nasienia w obrębie ostatnich 50 lat. Przeprowadzona przez Carlsen *i wsp.* (BMJ. 1992, 12, 305, 609–613) analiza badań opublikowanych w latach 1938–1991 dowiodła, że jakość i liczba plemników uległy przez te lata zmniejszeniu. Trend ten nadal jest widoczny, o czym świadczy analiza kolejnych badań przez Jouannet *i wsp.* (APMIS. 2001, 109, 333–344). Na podstawie tych analiz sformułowano hipotezę, że obserwowane obniżenie płodności mężczyzn może być związane z czynnikami środowiskowymi, w tym z występującymi stresorami psychicznymi oraz środowiskiem pracy.

Najwięcej emocji wywołały informacje dotyczące negatywnego wpływu pracy zawodowej i związanego z nią narażenia, które pojawiły się w 1977 r., kiedy odkryto negatywny wpływ pestycydu 1,2-dibromo-3-chloropropanu (DBCP) na spermatogenezę wśród pracowników pracujących przy produkcji tego związku. W prowadzonych ostatnio badaniach epidemiologicznych odnotowano negatywny wpływ pracy spawacza, ekspozycji na ołów, rozpuszczalniki organiczne, ftalany oraz inne (poza DBCB) pestycydy na jakość nasienia, poziom hormonów płciowych oraz potencję. Opisano również zależność między pracą siedzącą a spermatogenezą, liczbą oraz morfologią plemników. Równowaga psychiczna jest również niezmiernie ważna dla prawidłowego funkcjonowania całego układu płciowego mężczyzny. Stres może zaburzać wydzielanie testosteronu, przez co zmniejsza się spermatogeneza.

Niepłodność to problem diagnozowany najczęściej w wieku dorosłym, ale jego źródła mogą być jeszcze

w okresie płodowym. Wiele badań wskazuje, że styl życia i środowisko życia matki może wpływać na płodność synów. Dotyczy to w szczególności palenia tytoniu przez matki w ciąży oraz ich ekspozycji na ftalany. Dobrym markerem męskiej płodności jest wymiar odbytniczko-genitalny (AGD, ang. *anogenital distance*). W badaniach przekrojowych wykazano, iż im mniejsza jego wartość u mężczyzn, tym mniejsza koncentracja plemników. Dotychczas nie przeprowadzono jednak badań prospektywnych określających wartość predykcyjną tego wymiaru w noworodkach.

Mimo iż wymienione wyżej czynniki tylko w wyjątkowych sytuacjach mogą powodować azoospermie, to w wielu sytuacjach mogą wpływać negatywnie na jakość nasienia, doprowadzając do ograniczenia płodności (ang. *subfertility*).

Grzegorz Jakiel

ROLA CZYNNIKA MĘSKIEGO W NIEPOWODZENIACH CIĄŻY

I Klinika Ginekologii i Położnictwa SPSK im. Prof. W. Orłowskiego CMKP; grzegorz.jakiel1@o2.pl

Ok. 50% ciąży ulega zakończeniu przed uzyskaniem przez płód zdolności życia poza organizmem matki. Postęp w dziedzinie neonatologii nie zmienia złego rokowania w tych przypadkach. Następne 25% ciąży kończy się na etapie przedklinicznym. Uważa się, że za większość tych zdarzeń odpowiedzialna jest aneuploidia zarodka. Dotychczasowe ustalenia wskazują na przewagę zaburzeń komórki jajowej w stosunku do plemników wyrażonej współczynnikiem 1/9. Wobec niemożliwości bezpośredniej oceny plemnika zapładniającego, istnieje konieczność wykorzystania metod pośrednich. W próbie predykcji zagrożenia wykorzystywane są dostępne metody oceny chromatyny plemnika, takie jak np. fragmentacja DNA, oraz cechy kliniczne mężczyzny, takie jak wiek czy schorzenia mogące wpływać na zmiany zwłaszcza epigenetyczne, np. zylaki powrózka nasiennego. Obok poradnictwa populacyjnego parom narażonym na zwiększone ryzyko można proponować zapłodnienie pozaustrojowe z badaniem preimplantacyjnym zarodka.

Jadwiga Jaruzelska

BADANIA NAD FUNKCJONALNYM ZNACZENIEM MUTACJI NIEKTÓRYCH GENÓW ZAANGAŻOWANYCH W GAMETOGENEZĘ CZŁOWIEKA

Instytut Genetyki Człowieka, Polska Akademia Nauk w Poznaniu; jaruzjad@man.poznan.pl

Identyfikacja mutacji w genomie jest w dużym stopniu zautomatyzowana i prosta, podczas gdy pokazanie sprawnego znaczenia mutacji stanowi znacznie trudniejsze

wyzwanie. Problemy te zaprezentowane zostaną w kontekście wieloletnich badań nad genetycznymi przyczynami niepłodności męskiej prowadzonych we współpracy z Kliniką Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Nie wykonywano analizy całego genomu, lecz analizowano wybrane geny, które wydawały się istotne w procesie potranskrypcyjnej regulacji specyficznych mRNA w komórkach germinalnych. Kluczowymi genami w tym procesie są *nanos* oraz *pumilio* poznane w modelu muszki owocowej. Gen *nanos* uległ powieleniu w ewolucji i w efekcie występują 3 autosomowe geny *NANOS* u mężczyzn – *NANOS* 1, 2 oraz 3. Poszukiwanie przyczyny niepłodności męskiej w tych genach doprowadziło do identyfikacji mutacji genu *NANOS1*. Dziedziczone są dominująco i powiązane z brakiem komórek germinalnych w kanalikach plemnikotwórczych. Mutacja genu *P34T/delS78* występuje w regionie białka *NANOS1*, który pojawił się u naczelników i nie jest obecny u myszy. Białko *NANOS1* zawiera domenę wiązania RNA i funkcjonuje w kompleksie z innymi białkami w regulacji translacji. Mutacja *P34T/delS78* obniża interakcję białka *NANOS1* z białkiem *GEMIN3*. Kompleks białek *NANOS1/GEMIN3* występuje w kilku stadiach komórek spermatogenicznych myszy i człowieka. Kompleks *NANOS1/GEMIN3* zlokalizowany jest w ciele chromatoidowym człowieka – ewolucyjnym przetrwalniku plazmy zarodkowej zwierząt niższych. Białka *NANOS* funkcjonują jako kofaktory innych białek w potranskrypcyjnej regulacji mRNA. Zmutowane białko *NANOS1 P34T/delS78* obniża represję translacji mRNA kodującego supresor nowotworowy *SIAH1*, w porównaniu z dzikim białkiem *NANOS1*. Ponadto *NANOS1* działa antyapoptotycznie na komórki. Mutacja *P34T/delS78* zmniejsza ową antyapoptotyczną aktywność białka *NANOS1* w komórkach nasieniaka – *Tcam-2*. Badania nad genetycznymi przyczynami chorób winny być prowadzone w powiązaniu z badaniami podstawowymi, ponieważ połączenie wyników obu badań może przyczynić się do ujawnienia mechanizmów działania i molekularnych skutków mutacji. Poznanie sposobu współdziałania genów w gametogenezie może stanowić podstawę do opracowania przyszłych terapii.

Źródło finansowania: NCN nr 2013/09/B/NZ1/01878

Piotr Jędrzejczak

NADWRAŻLIWOŚĆ NA MĘSKIE NASIENIE

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

Zespół nadwrażliwości na męskie nasienie (ang. *seminal plasma hypersensitivity reactions*) to jednostka chorobowa charakteryzująca się występowaniem u kobiet szeregu objawów lokalnych oraz ogólnych po ekspozycji na niektóre białka płynu nasiennego. Nie u wszystkich kobiet występuje pełne spektrum objawów, niemniej jednak

u niektórych pacjentek reakcja uczuleniowa może mieć gwałtowny przebieg, czego efektem może być brak chęci współżycia i trudności w zajściu w ciążę. Nie jest dokładnie znane rozpowszechnienie tej choroby, lecz przypuszcza się, że może dotyczyć do kilku tysięcy kobiet w Polsce. Czynnikiem sprawczym są alergeny syntetyzowane w gruczole krokowym. U połowy chorych odczyn pojawia się po pierwszym stosunku płciowym. Brak objawów po stosowaniu prezerwatywy potwierdza rozpoznanie. Podczas wykładu omówione zostaną praktyczne sposoby terapii tego schorzenia.

Na osobne omówienie zasługuje również reakcja uczuleniowa pojawiająca się u mężczyzn po ejakulacji (ang. *postorgasmic illness syndrome*).

Marta Diana Komarowska¹, Adam Hermanowicz¹,

Urszula Czyżewska², Robert Milewski³,

Ewa Matuszczak¹, Wojciech Miłyk², Wojciech Dębek¹

OCENA STĘŻENIA BISFENOLU A U CHŁOPCÓW Z JEDNOSTRONNYM WNĘTROSTWEM

¹Klinika Chirurgii Dziecięcej, ²Samodzielna Pracownia Analizy Leków, ³Zakład Statystyki i Informatyki Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku; m.komarowska@vp.pl

Wstęp: Wnętrostwo jest najczęstszą wadą wrodzoną u chłopców. Dotyczy 3–4% donoszonych noworodków (*Barthold i wsp.*: J Urol. 2003, 170, 2396–2401). Pomimo powszechności choroby nieznanym jest wciąż mechanizm regulujący proces zstępowania jąder. Obecnie uważa się, że jest to zjawisko wieloczynnikowe, kontrolowane przez czynniki hormonalne, genetyczne, jak również środowiskowe. Coraz więcej doniesień dotyczy wpływu ksenoestrogenów, w tym bisfenolu A, na układ hormonalny człowieka. Celem badania była ocena stężenia bisfenolu A (BPA) w surowicy krwi chłopców z wnętrostwem w powiązaniu z oceną ryzyka narażenia pacjentów na BPA w środowisku.

Materiał i metody: Grupę badaną stanowiło 98 chłopców w wieku 1–4 lat operowanych z powodu wnętrostwa jednostronnego. Grupę kontrolną stanowiło 57 pacjentów w tym samym przedziale wiekowym operowanych z powodu przepukliny pachwinowej. Wszystkim pacjentom oznaczono stężenia BPA. Śródoperacyjnie oceniano wielkość jądra, spoistość, położenie oraz anomalie w obrębie najądrza. Rodzice wypełniali kwestionariusz dotyczący potencjalnego narażenia dziecka na bisfenol A.

Wyniki: Wymiary niezstąpionych jąder były porównywalne do jąder zstąpionych, nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy. W 29 przypadkach spoistość jądra niezstąpionego była zmniejszona. Stężenie związanej formy BPA u pacjentów z wnętrostwem było statycznie wyższe w porównaniu z grupą kontrolną ($p \leq 0,05$). Podobnie stężenie całkowite BPA w surowicy było wyższe w grupie badanej ($p < 0,05$). Natomiast stężenie wolnej formy BPA w surowicy w obu grupach były porównywalne.

W grupie pacjentów z wnetrostwem z wyższym stężeniem całkowitym BPA obserwowano częściej separację najądrza w porównaniu z pacjentami z wnetrostwem, lecz z niższym poziomem całkowitego BPA. Różnica była na granicy istotności statystycznej ($p = 0,056$).

Wnioski: Uzyskane wyniki mogą wskazywać na wpływ czynników środowiskowych na proces zstępowania jądra u chłopców. Bisfenol A jako substancja zbliżona budową chemiczną do estrogenów i wywierająca słaby efekt estrogeny (*Schrader i wsp.*: *Reprod Toxicol.*, 17, 15–23) może być jednym z czynników odpowiedzialnych za nieprawidłowości w procesie zstępowania jąder. Towarzyszące wnetrostwu patologie jak obniżony turgor jądra czy odsznurowanie najądrza są częstsze u pacjentów z wyższym stężeniem bisfenolu A w surowicy krwi.

Małgorzata Kotwicka

DROGI TRANSDUKCJI SYGNAŁU ESTROGENÓW W PLEMNIKACH

Pracownia Biologii Rozrodu, Katedra i Zakład Biologii Komórki, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu; mkotwic@ump.edu.pl

Postuluje się, że estrogeny wpływają na przebieg procesu kapacytancji i reakcji akrosomowej plemników różnych ssaków. Steroidy te wywierają swój efekt na komórki docelowe za pośrednictwem receptorów estrogenowych ESR1 i ESR2, których ekspresję wykazują dojrzałe plemniki. Tradycyjna droga transdukcji sygnału estrogenów, związana z regulacją ekspresji genów jądrowych, jest nieobecna w plemnikach ze względu na ich strukturę. Fakt, że pewne obserwowane w plemnikach efekty biologiczne wywoływane przez estrogeny nie są hamowane przez tamoxifen, wskazuje, że nie tylko „klasyczne” ESR są zaangażowane w transdukcję sygnału tych hormonów. W plemnikach obserwowane są szybkie mechanizmy działania estrogenów, zwane niegenomowymi, w których regulacja aktywności komórki odbywa się przez interakcje z białkami regulatorowymi w błonie komórkowej i cytoplazmie.

Wskazuje się, że w błonie komórkowej plemników obecny jest transbłonowy receptor dla estrogenów związany z białkiem G (GPER, ang. *G protein-coupled estrogen receptor*). Białko GPER o masie ~42 kDa zlokalizowano w błonie komórkowej wstawek plemników ludzkich, natomiast w plemnikach knura ekspresja białka rejestrowana była zarówno w rejonie akrosomowym, segmencie równikowym, jak i we wstawkach (*Rago i wsp.*: *J Anat.* 2014, 224, 732–736).

Inny białkiem, które może być zaangażowane w transdukcję sygnału estrogenów w plemnikach, jest białko 1 bogate w prolinę, kwas glutaminowy i leucynę (PELP1, ang. *proline leucine glutamic acid rich protein 1*). Białko to nazwano początkowo modulatorem niegenomowego działania receptorów estrogenowych (MNAR,

ang. *modulator of nongenomic actions of estrogen receptor*). W sygnalizacji pozagenomowej PELP1 odgrywa rolę mediatora między ESR a kinazą SRC, co sprawia, że jest kluczowym czynnikiem w dwóch podstawowych szlakach zależnych od estrogenów, aktywacji PI3K/AKT i MAPK. W przeprowadzonych badaniach stwierdziliśmy obecność w plemnikach ludzkich transkryptu genu *PELP1*, a ekspresję białka PELP1 zaobserwowaliśmy w okolicy wstawek.

Badanie molekularnych mechanizmów transdukcji sygnału estrogenów w plemnikach jest ważne nie tylko dla zrozumienia ich roli w warunkach fizjologicznych, ale też dla poznania mechanizmów patologii związanych np. z ekspozycją na ksenoestrogeny.

Krzysztof Kula

MOŻLIWOŚCI TERAPEUTYCZNE W ANDROLOGII

Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; krzysztof.kula@umed.lodz.pl

Celem andrologii jest diagnostyka i leczenie hipogonadyzmu patologicznego i późnego u mężczyzn, zaburzeń erekcji i ejakulacji, ginekomastii, wczesna diagnostyka przedinwazyjnego nowotworu komórek płciowych, innych nowotworów jąder i zmian okołojądrowych, opracowanie diagnostyczne i lecznicze dojrzewania płciowego u chłopców, wnetrostwa, zaburzeń rozwoju płciowego i identyfikacji płciowej, leczenie zaburzeń jatrogennych w sporcie oraz usunięcie potencjalnie odwracalnych przyczyn niepłodności. Ustalono bowiem arbitralnie, że u 50% par za brak ciąży odpowiada mężczyzna. Wśród 387 kolejnych niepłodnych par jednego z centrum w 36% występowała azoospermia, w 48% różne anomalie spermogramu, a u 11,4% brak zaburzeń. U 40% mężczyzn nie ustalono przyczyny zaburzeń, 21% miało żylaki powrózka nasiennego, 8% wrodzony brak nasieniowodów, 8% przebyło świnkę po dojrzewaniu, 7% miało zaburzenia erekcji i ejakulacji, 5% infekcje układu płciowego, 3,4% przebyło wnetrostwo. Wśród kolejnych 3,1% odnotowano: niedrożność układu ejakulacyjnego, wazektomię, obustronną przepuklinę pachwinową i rak jądra. 2,6% mężczyzn miało endokrynopatię (hipogonadyzm z niedoboru gonadotropin i zespół Klinefeltera). Nie diagnozowano par w kierunku innych endokrynopatii, zespołu metabolicznego, ani zaburzeń czynności plemników. Tymczasem badanie 36 parametrów nasienia u 501 par po roku od zakończenia antykoncepcji wykazało, że wiele indywidualnych parametrów (ale nie łączonych) znamienne skraca czas do uzyskania ciąży (CDC). Są to: odsetek plemników ruchliwych, odsetek plemników z prawidłową morfologią, szerokość główki i powierzchnia akrosomu. Sugeruje to, że dla zapłodnienia wiele parametrów nasienia może się wzajemnie kompensować. Czas do uzyskania ciąży wydłużały cechy ogólnoustrojowe, jak wiek mężczyzny i wyższa masa ciała kobiet (ale

nie mężczyzn), wskazując, że stan metaboliczny kobiet wpływa niekorzystnie na CDC. Występowanie spontanicznych ciąży przy nieustalanej przyczynie niepłodności wynosi 15% w ciągu 1. roku oczekiwania, wzrasta do 35% w ciągu 2 lat, a u młodych par wzrasta do 80% w ciągu 3 lat. Nowe wytyczne NIH (ang. *National Institutes of Health*) postulują więc przyjęcie 2-letniego okresu spokoju przed wdrożeniem leczenia. Przy leczeniu należy uwzględnić nie tylko lokalne czynniki ginekologiczne lub andrologiczne, ale głównie choroby ogólnoustrojowe, takie jak nadczynność i niedoczynność tarczycy, hiperandrogenizm, hipogonadyzm, czynniki środowiskowe i choroby afektywne, a przede wszystkim zespół metaboliczny z otyłością lub bez. Leczenie niepłodnej pary powinno być więc interdyscyplinarne i tanie.

Łukasz Kupis^{1,2}, Piotr Dobroński^{1,2}, Paweł Ostaszewski²,
Piotr Radziszewski¹

PODPIERŚCIENIOWA WARIKOCELEKTOMIA MIKROCHIRURGICZNA W NIEPŁODNOŚCI MĘSKIEJ – DONIESIENIE WSTĘPNE

¹Katedra i Klinika Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej, Warszawski Uniwersytet Medyczny; ²Lecznica „Iatros”, Warszawa; kupis.l@interia.pl

Żyłaki powrózka nasiennego (ŻPN, ang. *varicocele*) występują u ok 15% mężczyzn, są jedną z najczęstszych przyczyn interwencji zabiegowych w andrologii. Wskazaniami do leczenia są niepłodność i/lub dolegliwości bólowe moszny. ŻPN są jedną z najczęstszych przyczyn pierwotnej niepłodności męskiej (ok 30%) i najczęstszą przyczyną niepłodności wtórnej (ok 80%). Wprowadzona w 1985 r. przez *Marmara i wsp.* podpierścieniowa lub pachwinowa mikrochirurgiczna warikocoelektomia (PWM, ang. *subinguinal microsurgical varicoelectomy*) przez wielu autorów jest obecnie uważana za najlepszą metodę operacyjną ŻPN m.in. ze względu na brak konieczności naruszania ciągłości struktur mięśniowo-powięziowych oraz na możliwość identyfikacji i oszczędzenia naczyń chłonnych. Powoduje to najradsze występowanie pooperacyjnego wodniaka jądra (0,5–1%) spośród wszystkich stosowanych technik. Trudnością jednak jest dość duża liczba żył oraz rozgałęzianie się tętnicy nasiennej na tym poziomie. Do niedawna PWM nie była stosowana w Polsce.

W okresie 27.09.2014–31.08.2015 poddaliśmy PWM 20 mężczyzn w wieku 26–53 lat (średnio 35,9) z powodu niepłodności małżeńskiej. Wszyscy pacjenci mieli wykonane co najmniej dwukrotnie badanie nasienia, badania hormonalne (testosteron, folikulotropina, lutropina, hormon tyreotropowy) oraz badanie ultrasonograficzne narządów moszny z oceną szerokości żył splotu wiciowego oraz odpływu wstecznego w prezentacji kolor Doppler. We wczesnym okresie pooperacyjnym obserwowaliśmy ropienie rany u 1 chorego skutecznie leczone

zachowawczo. Nie stwierdzono rozwoju wodniaka jądra ani zaniku jądra u żadnego chorego. Nawrót żyłaków obserwowano u 1 chorego w rok po zabiegu, u którego wystąpiły dolegliwości bólowe *de novo* po stronie operowanej (lewej) oraz objawowe ŻPN po nieoperowanej stronie. Przewlekłe dolegliwości bólowe okolicy lewej pachwiny w ok 3 tyg. po zabiegu pojawiły się u 1 chorego.

PWM jest operacją z powodzeniem stosowaną w innych europejskich klinikach urologii. Obecnie jest uznawana za złoty standard leczenia operacyjnego żyłaków powrózka nasiennego, gdzie wskazaniem są zarówno dolegliwości bólowe, jak i niepłodność męska. Do techniki tej wystarczającym i bezpiecznym znieczuleniem jest znieczulenie regionalne (blokada centralna lub znieczulenie miejscowe połączone z sedacją dożylną), którego nie można wykorzystać przy technice laparoskopowej. Krótki czas hospitalizacji, rekonwalescencji oraz minimalizacja powikłań miejscowych są kolejnymi zaletami tej operacji. Dotychczasowe doniesienia w urologicznym piśmiennictwie dotyczące skuteczności PWM są bardzo obiecujące. Mikrochirurgia trzykrotnie przewyższa skuteczność obserwacji pacjentów, a technikę laparoskopową dwukrotnie. Dane dotyczące skuteczności w naszej grupie chorych nadal pozostają w opracowaniu.

Maciej Kurpisz, Agnieszka Malcher,
Natalia Rozwadowska, Piotr Jędrzejczak¹,
Alexander Yatsenko²

MIKROMACIERZE EKSPRESYJNE W DIAGNOSTYCE, PROGNOZOWANIU I LECZENIU AZOOSPERMII

Zakład Biologii Rozrodu i Komórek Macierzystych, Instytut Genetyki Człowieka Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu, ¹Katedra i Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, ²Zakład Położnictwa Ginekologii i Biologii Rozrodu, Uniwersytet w Pittsburgu; kurpimac@man.poznan.pl

Azoospermia jest zespołem objawiającym się brakiem plemników w ejakulacie i obejmuje ok. 1% mężczyzn. Niewydolność gonady objawiająca się brakiem plemników może występować pod postacią hipogonadyzmu pierwotnego (wysokie poziomy gonadotropin, niski testosteron) lub wtórnego (centralnego) z niskimi poziomami gonadotropin i testosteronu. Azoospermia zatem jest objawem, pod którym kryją się złożone zespoły chorobowe, często o podłożu genetycznym. Zatem określenie molekularnego tła zaburzeń w azoospermii wymaga narzędzi biologii systemowej makromacierzy (aCGH) lub mikromacierzy (transkryptom).

Koncentrując się na mikromacierzach ekspresyjnych, dokonano analizy transkryptomowej u 49 niepłodnych osobników z azoospermią (używając tkanek po ekstrakcji gonady) na różnych poziomach bloku różnicowania spermatogenezy. Analizę genetyczną wykonano

w 3 kierunkach: a) dla identyfikacji genów systemowych (gonady męskiej) różnicujących bloki dojrzewania spermatogenezy, b) dla określenia tzw. genów immunomodulujących, w tym interleukiny 1, 6, 10 (IL-1, IL-6, IL-10, ang. *interleukin* 1, 6, 10), czynnika martwicy nowotworów (TNF- α , ang. *tumor necrosis factor* α) i ich receptorów, c) dla zidentyfikowania genów prognostycznych leczenia gonadotropinami.

Badania transkryptomowe gonady u osobników z azospermią zidentyfikowały różnice w 5 000 genach używając systemu Affymetrix, przy czym w najwyższych odchyleniach od tła było 14 genów, z czego 7 było najbardziej znacząco obniżonych (*AKAP-4*, *UBQLN3*, *CAPN11*, *SPOACA4*, *SPATA3*, *FAM71F1*) i 7 najbardziej znacząco podwyższonych w ekspresji (*WBSCR28*, *ADCY10*, *TMEM225*, *SPOATS1*, *FSCN3*, *GTSF1L*). W relacji do genów immunomodulujących zaobserwowano nowy algorytm molekularny jako proporcji genu IL-1 α do białka dodatkowego receptora interleukiny 1 (IL-1RAcP). W trzecim celu zidentyfikowano prognostyczne znaczenie genu *HLA-DQB1*, którego allele dyskryminowały prognozę dla aplikacji gonadotropin w podjętym leczeniu. Wskazuje się także na istotną rolę genu *TEX11* i jego mutacji w genezie azospermii z blokami mejotycznymi.

*Kamila Kusz-Zamelczyk*¹, *Pierre Calvel*^{2,3}, *Damian Janecki*¹, *Anna Spik*¹, *Periklis Makrythanasis*^{2,3}, *Christelle Borel*^{2,3}, *Béatrice Conne*^{2,3}, *Anne Vannier*^{2,3}, *Frédérique Béna*^{2,3}, *Stefania Gimelli*^{2,3}, *Maria Szarras-Czapnik*⁴, *Piotr Fichna*⁵, *Tamara Sarkisian*⁶, *Ludmila Livshits*⁷, *Piotr Jędrzejczak*⁸, *Leszek Pawelczyk*⁸, *Serge Nef*^{2,3}, *Jadwiga Jaruzelska*¹

POSZUKIWANIE GENÓW ISTOTNYCH DLA ROZWOJU GONAD

¹Institut Genetyki Człowieka Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu; ²Zakład Genetyki Medycznej i Rozwoju, Genewski Uniwersytet Medyczny, Szwajcaria; ³Institut Genetyki i Genomiki, Uniwersytet Genewski, Szwajcaria; ⁴Klinika Endokrynologii i Diabetologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie; ⁵Klinika Diabetologii i Otyłości Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu; ⁶Klinika Genetyki Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Erywaniu; ⁷Institut Biologii Molekularnej i Genetyki, Narodowa Akademia Nauk Ukrainy w Kijowie; ⁸Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu; kamikusz@man.poznan.pl

Za determinację gonad odpowiadają liczne geny, a występujące w nich mutacje stanowią przyczynę zaburzeń rozwoju płci (DSD, ang. *Disorders of Sex Development*). Pomimo ogromnego postępu w poznawaniu nowych genów, większość przypadków patologicznych pozostaje niewyjaśniona. Stąd celem naszej pracy było zastosowanie nowoczesnych technologii analizy genomu, by zrozumieć podłoże kolejnych przypadków DSD. W ramach współpracy szwajcarsko-polsko-ukraińsko-armeńskiej zgromadziliśmy 54 pacjentów charakteryzujących się czystą lub częściową dysgenezą gonad 46,XY, 46,XX jądrowym DSD lub 46,XX jajnikowo-jądrowym DSD. Potencjalne

przyczyny braku rozwoju jąder wykryliśmy u dwóch pacjentek z czystą dysgenezą gonad 46,XY. Jedna z nich odziedziczyła po matce hemizygotyczną mutację genu *STARD8* zlokalizowanego na chromosomie X. Mutacja ta wystąpiła również u siostry probantki charakteryzującej się 46,XY jądrowym DSD. Z kolei druga pacjentka posiadała heterozygotyczne mutacje genów autosomalnych. Pierwsza z nich to dziedziczona po matce częściowa duplikacja genu *DAAM2*, obecna również u brata pacjentki obarczonego spodziectwem, podczas gdy druga mutacja zmiany sensu w genie *LRRC33/NRROS* wystąpiła *de novo*. Nasze wyniki uzasadniają podjęcie badań w modelach zwierzęcych, by wskazać rolę *STARD8*, *DAAM2* oraz *LRRC33/NRROS* w determinacji płci.

Źródło finansowania: Swiss National Science Foundation SCOPES 2013–2016

*Maria Laszczyńska*¹, *Aleksandra Rył*¹, *Iwona Rotter*², *Marcin Słojewski*³, *Katarzyna Kaczmarczyk*¹, *Marta Grabowska*¹

ŁAGODNY ROZROST PROSTATY – BADANIA HORMONALNE, METABOLICZNE, HISTOCHEMICZNE I IMMUNOHISTOCHEMICZNE

¹Katedra i Zakład Histologii i Biologii Rozwoju; ²Samodzielna Pracownia Rehabilitacji Medycznej; ³Katedra i Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie; maria@laszczyńska.pl

Łagodny rozrost prostaty (BPH, ang. *benign prostatic hyperplasia*) dotyczy obecnie co drugiego mężczyzny po 50. r.ż. Nie jest to choroba śmiertelna, a leczenie farmakologiczne i operacyjne może przyczynić się do ustąpienia objawów i wyleczenia pacjenta (*Aoun i wsp.*: Res Rep Urol. 2015, 7, 125–136). Zaburzenia hormonalne i metaboliczne, które często towarzyszą starzejącym się mężczyznom, mogą prowadzić do zmian w budowie i funkcji prostaty. Celem badań była ocena zmian stężeń hormonów i parametrów metabolicznych w surowicy pacjentów z BPH z zespołem metabolicznym i bez tego zespołu oraz ocena identyfikacji apoptozy i proliferacji w komórkach prostaty mężczyzn z BPH.

Badanie przeprowadzono w grupie 128 mężczyzn poddanych operacyjnemu leczeniu BPH. Pacjentów podzielono na 2 grupy, stosując jako kryterium występowanie zespołu metabolicznego. W surowicy oznaczono stężenie parametrów metabolicznych: cholesterolu HDL (ang. *high density lipoprotein*), triglicerydów (TG) i glukozy. Zespół metaboliczny diagnozowano wg kryteriów IDF (ang. *International Diabetes Federation*) z 2005 r. W surowicy, metodą ELISA, oznaczono stężenia: testosteronu całkowitego (TT, ang. *testosterone total*), testosteronu wolnego (TF, ang. *testosterone free*), estradiolu, insuliny, insulinoподобnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1, ang. *insulin-like growth factor*), siarczanu dehydroepiandrosteronu

(DHEAS, ang. *dehydroepiandrosterone sulfate*) i białka wiążącego hormony płciowe (SHBG, ang. *sex hormone binding globulin*). Oceniono również lokalizację i ekspresję markerów apoptozy w komórkach prostaty z zastosowaniem metody TUNEL (ang. *terminal deoxynucleotide transferase dUTP nick end labeling*) oraz obecność jądrowego białka proliferacyjnego (PCNA, ang. *proliferating cell nuclear antigen*).

Wykazano istotnie statystyczne różnice w stężeniach TT i SHBG oraz istotne korelacje pomiędzy stężeniem TT, TF, DHEAS i SHBG a parametrami metabolicznymi u pacjentów z BPH z zespołem metabolicznym i bez tego zespołu. W grupie pacjentów z BPH i z zespołem metabolicznym obserwowano w prostatie większą liczbę komórek PCNA-pozytywnych oraz mniejszą liczbę komórek TUNEL-pozytywnych w porównaniu do liczby komórek w prostatie pacjentów z BPH i bez zespołu metabolicznego.

Yvonne Lundberg Giwercman

ANDROGEN RECEPTOR VARIANTS INFLUENCE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MALE INFERTILITY

Department of Translational Medicine, Lund University, Malmö, Sweden; Yvonne.Giwercman@med.lu.se

High androgen concentration as well as a functional androgen receptor (AR) is required for normal sexual differentiation of karyotypic males, secondary characteristics at puberty and spermatogenesis thereafter. Ever since the finding of vanishing sperm production in men with Spinal Bulbar Muscular Atrophy, also known as Kennedy's disease, which is a late-onset neuro muscular disorder caused by abnormal expansion of the AR's polymorphic glutamine repeat (*La Spada et al.*: Nature. 1991, 352, 77–79), this stretch has been extensively studied in particular with respect to male infertility, but also in cancers of the reproductive system and other androgen dependent disorders. Nevertheless, and despite the fact that triplet repeat expansion and anticipation is the molecular basis for many human disorders, linking this segment to male infertility has been extremely difficult and over the years numerous conflicting reports have been generated. In a meta-analysis from year 2007 comprising 33 studies, less than one repeats difference between infertile men and controls was found when analysed in a linear regression model, assuming that AR function diminishes with increasing glutamine repeat length (*Davis-Dao et al.*: J Clin Endocrinol Metab. 2007, 92, 4319–4326). A subsequent stratified reanalysis of the data from the mentioned meta-analysis revealed that both longer and shorter repeats than median lengths were associated with increased risk of infertility (*Nenonen et al.*: Mol Hum Reprod. 2010, 16, 153–157), which could be difficult to explain. However, the AR's glutamine stretch lies in its transactivating domain, which interacts with

the hormone binding domain and this interplay has previously been shown to be significantly reduced by shorter or longer glutamine repeats than the normal range, generating the hypothesis that polyglutamine tracts serve as flexible spacers to separate regions of biological activity while maintaining the capacity to interact with co-regulators and the transcription machinery (*Buchanan et al.*: Hum Mol Genet. 2004, 13, 1677–1692). This would be a mechanism that could explain how both increased and decreased CAG lengths can influence AR function and why so many conflicting results have been reported. This finding indicates that a reevaluation of existing data on male infertility and on other androgen dependent disorders is warranted.

Katarzyna Marchlewska¹, Eliza Filipiak¹,
Renata Walczak-Jędrzejowska¹, Elżbieta Oszukowska²,
Krzysztof Kula¹, Jolanta Słowikowska-Hilczner¹

OCENA INTEGRALNOŚCI CHROMATYNY PLEMNIKOWEJ ORAZ DOJRZAŁOŚCI CZYNNOŚCIOWEJ PLEMNIKÓW U MĘŻCZYZN Z NIEPŁODNYCH PAR

¹Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, ²II Klinika Urologii, Katedra Zabiegowych Nauk Klinicznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; katarzyna.marchlewska@umed.lodz.pl

Przyczyny męskiej niepłodności to problem, którego wciąż nie udaje się rozwiązać. Niepłodność dotyczy 1 na 20 mężczyzn w wieku reprodukcyjnym (*McLachlan i Kretser*: Med J Aust. 2001, 174, 116–117), ale tylko ok. 15% tej grupy stanowią mężczyźni z azoospermią. Zdecydowana więc większość prezentuje inne zaburzenia, które utrudniają proces zapłodnienia. W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie badaniami dotyczącymi funkcji plemników, zwłaszcza w przypadku pacjentów, u których wszystkie podstawowe parametry nasienia (liczba, ruchliwość, żywotność, morfologia plemników) są prawidłowe.

W naszych badaniach skoncentrowaliśmy się na ocenie integralności genomu plemników przy użyciu testu dyspersji chromatyny (*Fernandez i wsp.*: J Androl. 2003, 24, 59–66) oraz ocenie dojrzałości plemników przy użyciu testu wiązania z kwasem hialuronowym (HBA, ang. *Hyaluronan Binding Assay*). W przypadku fragmentacji DNA zapłodnienie może być utrudnione lub po zapłodnieniu dalszy rozwój zarodka niemożliwy. Z kolei test HBA świadczy bezpośrednio o zdolności plemników do połączenia z komórką jajową, a pośrednio o dojrzałości plemników (*Huszar i wsp.*: Reprod BioMed Online. 2007, 14, 650–663).

Zbadaliśmy 226 mężczyzn zgłaszających się do Poradni Andrologii i Endokrynologii Płodności w Łodzi. W tej grupie 63 (27,9%) mężczyzn miało indeks fragmentacji DNA (DFI, ang. *DNA fragmentation index*)

powyżej wartości referencyjnej (30%), natomiast 160 (70,8%) miało wynik testu HBA poniżej wartości referencyjnej (80%). Wykazano niską, statystycznie istotną korelację ($R = -0,19$; $p < 0,05$) pomiędzy tymi testami. Co oznacza, że 11 spośród 63 (17,5%) pacjentów z wysoką fragmentacją DNA miało również nieprawidłowy wynik testu HBA, natomiast wśród 160 mężczyzn z nieprawidłową czynnością plemników 53 (33,1%) prezentowało jednocześnie podwyższoną fragmentację DNA.

Wyniki wskazują, że nie ma ścisłej zależności pomiędzy integralnością genomu a czynnością plemników. Przyczyny obu tych zjawisk mogą być różne i tylko w części przypadków wywołują zaburzenia obu badanych parametrów.

Katarzyna Olszak-Wąsik¹, Aleksandra Kasperczyk²,
Artur Wdowiak³, Stanisław Horák¹

PARAMETRY SEMINOLOGICZNE A STĘŻENIE METALI CIĘŻKICH W NASIENIU MĘŻCZYZN REGIONU GÓRNOŚLĄSKIEGO I LUBELSKIEGO

¹I Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii, Położnictwa i Onkologii Ginekologicznej, ²Katedra Biochemii, Śląski Uniwersytet Medyczny, ³Pracownia Technik Diagnostycznych Lubelski Uniwersytet Medyczny; olszakwasik@o2.pl

Cel pracy: W związku ze stosunkowo dużą liczbą doniesień, o niejednokrotnie sprzecznym charakterze, na temat powiązań metali ciężkich z płodnością męską oraz pogarszającej się jakości nasienia, postanowiono zbadać, jaka jest korelacja pomiędzy jakością nasienia a obecnością w nim takich metali ciężkich jak kadm i ołów oraz ustalić, czy parametry seminologiczne i stężenia wyżej wymienionych metali zależą od środowiska, w którym badani mężczyźni zamieszkują. Postanowiono ponadto stworzyć model matematyczny, który umożliwiłby symulację i prognozowanie powyższych zależności.

Materiał i metody: Do badania włączono pacjentów diagnozowanych z powodu upośledzonej płodności pary: 97 pacjentów przyjmowanych ambulatoryjnie z Górnośląskiego Okręgu Przemysłowego oraz 91 pacjentów z województwa lubelskiego o znanym stopniu zanieczyszczenia metalami ciężkimi. Wykluczono mężczyzn, u których stwierdzono zawodową ekspozycję na metale ciężkie. Parametry nasienia oceniano zgodnie z wytycznymi WHO z 2010 r. Stężenia kadmu i ołowiu w osoczu nasienia oznaczano metodą bezplomieniowej absorpcyjnej spektrometrii masowej. Zastosowane techniki statystyczne posłużyły do analizy numerycznej przy pomocy sieci neuronowej.

Wyniki: W regionie lubelskim stężenie kadmu w badanym nasieniu wynosiło $0,32 \pm 0,11 \mu\text{g/L}$, a w regionie śląskim $0,26 \pm 0,11 \mu\text{g/L}$ ($p = 0,0003$). Znamienne niższe stężenie plemników ($25,66 \pm 22,08 \text{ mln/mL}$), niższy odsetek prawidłowych morfologicznie plemników ($7,67 \pm 6,9\%$) oraz wyższy odsetek plemników

pozbawionych ruchu ($59,02 \pm 14,84\%$) odnotowano w nasieniu mężczyzn z regionu lubelskiego w porównaniu z regionem śląskim (odpowiednio $65,95 \pm 73,58 \text{ mln/mL}$, $13,58 \pm 6,11\%$ oraz $49,64 \pm 14,62\%$). U wszystkich pacjentów (bez podziału na regiony) zaobserwowano występowanie ujemnej korelacji pomiędzy stężeniem kadmu a odsetkiem plemników o prawidłowej morfologii oraz żywotności. Nie odnotowano istotnych różnic w stężeniu ołowiu w nasieniu mężczyzn z obu regionów oraz jego wpływu w badanym zakresie stężeń na parametry nasienia.

Wnioski: Kadm w przeciwieństwie do ołowiu w badanym zakresie stężeń, odpowiadającym narażeniu środowiskowemu, wywiera negatywny wpływ na parametry seminologiczne. Gorsze parametry seminologiczne oraz wyższe stężenia kadmu w osoczu nasienia u mężczyzn z Lubelszczyzny w porównaniu z Górnośląskim Okręgiem Przemysłowym nie wydają się mieć związku z dotychczas zbadanym zanieczyszczeniem środowiska. Model matematyczny zastosowany w obecnej pracy może okazać się przydatny również w innych badaniach dotyczących powiązań warunków środowiskowych z określonymi zjawiskami biologicznymi.

Małgorzata Piasecka¹, Aleksandra Rosiak¹, Kamil Gill¹,
Mariola Marchlewicz²

PARAMETRY SEMINOLOGICZNE A WIEK MĘŻCZYZNY

¹Katedra i Zakład Histologii i Biologii Rozwoju, ²Zakład Dermatologii Estetycznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie; mpiasecka@ipartner.com.pl

Wiek mężczyzny może być czynnikiem ryzyka uszkodzeń jakościowych i ilościowych męskich komórek rozrodczych, w wielu przypadkach prowadząc do niepłodności wtórnej. U podłoża zmian poszukuje się patomechanizmów związanych z zaburzeniem równowagi pro- i antyoksydacyjnej, której konsekwencją jest generowanie nadmiaru reaktywnych form tlenu uszkadzających komórki nabłonka plemnikotwórczego (np. uszkodzenie jądrowego i mitochondrialnego DNA) i w dalszej kolejności powodujących obniżenie parametrów seminologicznych (*Johnson i wsp.*: Ageing Res Rev. 2015, 19, 22–33; *Zitzmann i wsp.*: Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013, 27, 617–628).

Opinie co do wpływu wieku na potencjał płodnościowy nasienia są jednak niejednoznaczne. Przedmiotem licznych badań są bowiem zróżnicowane grupy mężczyzn (pod względem wiekowym i liczebności, kategorii seminologicznych, współistniejących chorób), a wpływ wieku na płodność męską ma charakter indywidualny (*Brahem i wsp.*: J Assist Reprod Genet. 2011, 28, 425–432; *Sharma i wsp.*: Reprod Biol Endocrinol. 2015, 13, 35). Wraz z wiekiem (>40. r.ż., niekiedy >35. r.ż.) może dochodzić do zmian w strukturze gonady męskiej, czego konsekwencją będą nieprawidłowe standardowe parametry

seminologiczne, którym towarzyszyć mogą liczne uszkodzenia chromatyny plemników, a także zaburzenia genetyczne. Obserwuje się (>40., 50., 55. r.ż.) wzrost duplikacji i delecji, zmian epigenetycznych, disomii i diploidii chromosomów płciowych. Konsekwencją tych nieprawidłowości są pojawiające się u potomstwa zespoły genetyczne i wady rozwojowe (np.: achondroplazja, zespół Aperta, Pfeiffera, Crouzona, Wainderburga i Marfana) oraz zaburzenia neurobehawioralne (autyzm, schizofrenia, zaburzenia poznawcze – neurokognitywne). Do innych konsekwencji późnego ojcostwa należy dłuższy czas oczekiwania na ciążę, niższy odsetek zapłodnionych oocytów, zmniejszenie szansy na uzyskanie ciąży (>45. r.ż.), obniżona jakość zarodka, spowolniony rozwój późnej blastocysty (>55. r.ż.), a w ostateczności idiopatyczne nawracające poronienia, śmierć płodu i przedwczesne porody (>40., 45., 50. r.ż.) (*Belloc i wsp.*: *Maturitas*. 2014, 78, 22–29; *Johnson i wsp.*: *Ageing Res Rev*. 2015, 19, 22–33; *Katib i wsp.*: *Cent European J Urol*. 2014, 67, 184–188.; *Sharma i wsp.*: *Reprod Biol Endocrinol*. 2015, 13, 35; *Zitzmann i wsp.*: *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013, 27, 617–628).

Aleksandra Rosiak^{1,2}, Kamil Gill¹, Anna Kazienko³,
Joanna Jakubik¹, Rafał Kurzawa^{2,4},
Tomasz Bączkowski³, Małgorzata Piasecka¹

CZY PARAMETRY SEMINOLOGICZNE MĘŻCZYŹN OBNIŻAJĄ SIĘ WRAZ Z WIEKIEM?

¹Katedra i Zakład Histologii i Biologii Rozwoju; ²VitroLive Centrum Ginekologii i Leczenia Niepłodności w Szczecinie; ³Klinika Perinatologii, Położnictwa i Ginekologii; ⁴Zakład Zdrowia Prokreacyjnego, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie; rosiak.aleksandra@yahoo.com

Jednym z najważniejszych czynników wpływających na płodność męską, którego nie możemy kontrolować, jest wiek. Z upływającym czasem mogą obniżać się zarówno standardowe, jak i molekularne parametry seminologiczne oraz stężenie hormonów płciowych (*Johnson i wsp.*: *Ageing Res Rev*. 2015, 19, 22–33; *Katib i wsp.*: *Cent European J Urol*. 2014, 67 (2), 184–188). Celem badań było znalezienie związku między standardowymi parametrami seminologicznymi, protaminacją chromatyny plemników a wiekiem mężczyzn.

Badania wykonano na ejakulowanych plemnikach mężczyzn (n = 643) zgłaszających się do Kliniki Medycyny Rozrodu i Ginekologii oraz Pracowni Andrologicznej Katedry i Zakładu Histologii i Biologii Rozwoju Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, a także do Centrum Ginekologii i Leczenia Niepłodności VitroLive w Szczecinie. Dokonano standardowej analizy seminologicznej wg kryteriów WHO (2010) oraz oceny protaminacji chromatyny plemników przy użyciu fluorochromu chromomycyny A3 (CMA3).

Mężczyźni ≥40. r.ż. charakteryzowali się statystycznie istotnie mniejszą objętością ejakulatu, mniejszym

odsetkiem plemników morfologicznie prawidłowych oraz żywych w porównaniu do mężczyzn <40. r.ż. (odpowiednio mediana: 3,00 vs. 3,5 mL; 3 vs. 5%; 60 vs. 67%). Grupy mężczyzn nie różniły się statystycznie istotnie odsetkiem plemników z obniżoną protaminacją chromatyny (12,50 vs. 17,00). Wiek badanych korelował ujemnie statystycznie istotnie z całkowitą liczbą plemników w ejakulacie ($r_s = -0,08$), odsetkiem plemników morfologicznie prawidłowych ($r_s = -0,15$), odsetkiem plemników wykazujących ruch całkowity ($r_s = -0,16$), natomiast dodatnio z indeksem teratozoospermii ($r_s = 0,10$). Protaminacja chromatyny plemników nie korelowała statystycznie istotnie z wiekiem badanych ($p = 0,2$).

Wykazano słaby związek między standardowymi parametrami seminologicznymi a wiekiem mężczyzn oraz brak zależności między protaminacją chromatyny plemników a wiekiem badanych. Wyniki wskazują jednak, że po 40. r.ż. u mężczyzn standardowe parametry seminologiczne mogą się obniżać. Wartości median nie były poniżej dolnych wartości referencyjnych proponowanych przez WHO (2010), z wyjątkiem parametru określającego prawidłową strukturę plemnika. Zatem można sądzić, że ten parametr wraz z wiekiem może być czynnikiem ryzyka obniżenia potencjału płodnościowego plemników.

Iwona Rotter

WPŁYW LEKÓW NEUROLOGICZNYCH NA MĘSKI UKŁAD PŁCIOWY I FUNKCJE SEKSUALNE

Samodzielna Pracownia Rehabilitacji Medycznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie; iwona.rotter@pum.edu.pl; iwrot@wp.pl

Nowoczesne leki neurologiczne wymagają często wieloletniego stosowania i zazwyczaj przyczyniają się do złagodzenia objawów chorobowych, nie są jednak pozbawione efektów ubocznych. Część z nich wykazuje wpływ na męski układ płciowy i funkcje seksualne.

Leki przeciwpadaczkowe (LPP), które obecnie znajdują też zastosowanie m.in. w leczeniu przewlekłych bólów głowy, neuropatii, zaburzeń nastroju, mają udowodniony wpływ na męski układ płciowy. Leki przeciwpadaczkowe indukujące enzymy wątrobowe (np. karbamazepina) podwyższają stężenie białka wiążącego hormony płciowe (SHBG, ang. *sex hormone binding protein*), folikulotropiny (FSH, ang. *follicle stimulating hormone*) i lutropiny (LH, ang. *luteinizing hormone*), a obniżają stężenie testosteronu biodostępnego, co negatywnie wpływa na płodność i funkcje seksualne (*Asadi-Pooya i wsp.*: *Med J Islam Repub Iran*. 2014, 29, 139 eCollection). Z kolei walproiniany podnoszą stężenie 5-dihydroksytestosteronu (DHT, ang. *dihydrotestosterone*), androsteronu i dehydroepiandrosteronu (DHEA, ang. *dehydroepiandrosterone*), a obniżają FSH. Stosowanie lamotryginy – blokera kanałów sodowych może wiązać

się z wystąpieniem nadmiernego pobudzenia seksualnego, co tłumaczy się korzystnym wpływem tego leku na nastrój, działaniem przeciwłękowym i redukcją częstości napadów padaczkowych. Neuroleptyki stosowane w objawowym leczeniu schorzeń układu pozapiramidowego przebiegających pod postacią zespołów hipotoniczno-hiperkinetycznych hamują ośrodkowe struktury dopaminergiczne, co wpływa ujemnie na motywację seksualną oraz procesy pobudzenia seksualnego (Rybakowski: *Psychiatr Prakt Ogólnolek*. 2003, 3, 17–22), ponadto przyczyniają się do wzrostu stężenia prolaktyny. Popularne w leczeniu depresji, często towarzyszącej schorzeniom neurologicznym, inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI, ang. *selective serotonin re-uptake inhibitors*) nawet u 20–50% osób powodują zaburzenia funkcji seksualnych, przede wszystkim zaburzenia ejakulacji, ale też erekcji i obniżenie libido, co jest efektem pobudzenia receptora serotonergicznego 5HT₂. Natomiast leki przeciwdepresyjne wykazujące działanie prodopaminergiczne (moklobemid, bupropion, tianeptyna) wpływają korzystnie na funkcje seksualne. Podobne działanie mają leki będące agonistami receptora dopaminergicznego stosowane w farmakoterapii choroby Parkinsona.

Aleksandra Rył¹, Iwona Rotter², Marcin Słojewski³,
Katarzyna Kaczmarczyk¹, Marta Grabowska¹,
Maria Laszczyńska¹

BADANIA IMMUNOHISTOCHEMICZNE RECEPTORÓW HORMONÓW STEROIDOWYCH W PROSTACIE MĘŻCZYŹN Z ZESPOŁEM METABOLICZNYM I Z ŁAGODNYM ROZROSTEM GRUCZOŁU KROKOWEGO

¹Katedra i Zakład Histologii i Biologii Rozwoju, ²Samodzielna Pracownia Rehabilitacji Medycznej, ³Katedra i Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie; ryl.ola@gmail.com

Wstęp: Dokładna natura związku pomiędzy łagodnym rozrostem prostaty (BPH, ang. *benign prostatic hyperplasia*) a zespołem metabolicznym (MetS, ang. *metabolic syndrome*) jest słabo poznana. Wykazano, że u mężczyzn z zespołem metabolicznym szybciej nasilają się objawy ze strony dolnych dróg moczowych i częściej mężczyźni ci poddawani są zabiegom operacyjnym z powodu BPH. Udowodniono również związek pomiędzy zaburzeniami diagnozowanymi w przebiegu zespołu metabolicznego a objętością prostaty oraz stopniem nasilenia stanu zapalnego (*Vignozzi i wsp.*: *J Endocrinol*. 2012, 212, 71–84). Celem naszych badań była ocena immunolokalizacji i immunoekspresji receptorów androgenowych (AR) i estrogenowych α (ER α) w prostacie mężczyzn z BPH i współistniejącym MetS.

Materiał i metody: Badania przeprowadzono u 150 mężczyzn. Grupa badana obejmowała mężczyzn ze zdiagnozowanym BPH z MetS, a grupa kontrolna pacjentów

z BPH bez MetS. W grupach badanej i kontrolnej dokonano pomiaru obwodu brzucha, masy ciała oraz ciśnienia tętniczego krwi. W surowicy oznaczono parametry metaboliczne – stężenie glukozy na czczo, stężenie lipoproteiny o wysokiej gęstości oraz trójglicerydów. W celu oznaczenia immunolokalizacji i immunoekspresji AR and ER α w prostacie mężczyzn z BPH skrawki prostat, inkubowano z monoklonalnymi przeciwciałami pierwszorzędowymi. Preparaty oceniano w mikroskopie świetlnym.

Wyniki: Analiza wykazała większą liczbę komórek AR-pozytywnych w nabłonku gruczołowym i w zrębie prostaty u pacjentów bez MetS w porównaniu do liczby tych komórek u pacjentów z MetS. Nie stwierdzono natomiast różnic w ekspresji ER α w zrębie i komórkach nabłonka gruczołowego prostaty w obu porównywanych grupach.

Wnioski: Wyniki wskazują, że w prostacie mężczyzn z BPH i bez MetS występuje więcej komórek AR-pozytywnych, aniżeli w prostacie pacjentów z BPH i z MetS. Może to sugerować hamujący wpływ badanych czynników metabolicznych na immunoekspresję AR, bez wpływu na immunoekspresję ER α .

Jolanta Słowikowska-Hilczer

NIEDOROZWÓJ PRĄCIA – WYZWANIE DIAGNOSTYCZNE I TEAPEUTYCZNE

Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; jolanta.slowikowska-hilczer@umed.lodz.pl

Niedorozwój prącia (łac. *micropenis*) jest wadą rozwojową męskich narządów płciowych występującą z częstością ok. 0,5–1,5 / 10 tys. męskich noworodków. Za małe uznaje się prącie, którego długość jest mniejsza o 2,5 odchylenia standardowe (SD) od średniej długości rozciągniętego prącia u dzieci i prącia podczas erekcji u dorosłych (rasa kaukaska: noworodki – średnia 3,9 \pm 0,8 cm, 2SD – 1,9 cm; dorośli – średnia 13,3 \pm 1,6 cm, 2SD – 9,3 cm). Rozwój prącia jest zależny od testosteronu i dihydrotestosteronu (DHT, ang. *dihydrotestosterone*), dlatego przyczyny zaburzenia mogą być związane z brakiem lub niedoborem wydzielania i działania tych androgenów, np. w dysgenezji jąder, niedoborze 5-alfa reduktazy, niewrażliwości na androgeny, hipogonadyzmie hipogonadotropowym. Małe prącie bywa częścią złożonych wad rozwojowych np. wyciowania kloaki, może być też efektem działania zanieczyszczeń środowiskowych, ale również może mieć przyczynę idiopatyczną (*Wood i Woodhouse*: *Scient World J*. 2011, 11, 614–623).

Rozpoznanie niedorozwoju prącia wymaga różnicowania z prąciem płetwistym i ukrytym w nadmiarze skóry, tkanki tłuszczowej i łącznej. Po wykluczeniu tych przyczyn konieczna jest diagnostyka endokrynologiczna i genetyczna. Leczenie polega na stymulowaniu rozwoju prącia poprzez miejscowe podawanie androgenów

(testosteronu lub DHT) lub pobudzeniu jąder do produkcji testosteronu preparatami gonadoliberyny (ang. *gonadotropin releasing hormone* – GnRH) lub LH/hCG (ang. *lutening hormone/human chorionic gonadotropin*) w okresie przeddojrzewaniowym. Jeśli terapia hormonalna jest nieskuteczna proponuje się chirurgiczną korekcję wielkości prącia po okresie dojrzewania płciowego (Wiygul i Palmer: *Scient World J.* 2011, 1462–1469). Dorośli pacjenci są często niezadowoleni z wyglądu narządów płciowych, ale czynnościowo małe prącie jest zazwyczaj sprawne (Lee i Houk: *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004, 17 (8), 1043–1053).

Joanna Talarczyk-Desole¹, Małgorzata Kotwicka²,
Magdalena Jendraszak², Leszek Pawelczyk¹,
Marek Murawski³, Piotr Jędrzejczak¹

**OCENA ZWIĄZKU WYKŁADNIKÓW
APOPTOZY PLEMNIKÓW Z POTENCJAŁEM
ZAPŁADNIAJĄCYM GAMET MĘSKICH
W MODELACH ZAPŁODNIENIA
POZAUSTROJOWEGO METODĄ
KLASYCZNEGO IN VITRO I ICSI**

¹Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu, ²Katedra i Zakład Biologii Komórki, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu; ³I Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu; joanna.talarczyk@gmail.com

Celem badania było określenie związku obecnych w gametach męskich wykładników apoptozy – błonowej translokacji fosfatydylseryny (PST, ang. *phosphatidylserine translocation*) i aktywnej formy kaspazy-3 (c3, ang. *caspase-3*) z ich potencjałem zapładniającym w modelach zapłodnienia pozaustrojowego metodą klasycznego in vitro (IVF, ang. *in vitro fertilization*) i metodą mikroiniekcijną (ICSI, ang. *intracytoplasmic sperm injection*).

Grupę badaną stanowiło 116 mężczyzn leczonych wraz z partnerkami z powodu niepłodności partnerskiej metodą zapłodnienia pozaustrojowego. Zostali oni poddani standardowej ocenie parametrów seminologicznych oraz obecności PST i c3 w plemnikach. U 40 par wykonano IVF (grupa A), zaś u 76 par ICSI (grupa B). U każdej pary zapłodnieniu poddano co najmniej dwie dojrzałe komórki jajowe. Skuteczność zapłodnienia mierzone odsetkiem komórek jajowych, w których po 16–18 godz. od procedury IVF bądź ICSI potwierdzono obecność dwóch przedjądrzy. Za poziom istotności statystycznej przyjęto $p = 0,05$.

Stwierdzono silną ujemną korelację koncentracji, ruchliwości i żywotności plemników z obydwoma badanymi wykładnikami apoptozy. W grupie A zaobserwowano ujemną korelację wykładników apoptozy z wynikami zapłodnienia metodą klasycznego IVF ($r = -0,4$, $p = 0,04$ dla PST i $r = -0,4$, $p = 0,02$ dla c3). W grupie B nie stwierdzono zależności między obecnością badanych wykładników apoptozy a wynikami zapłodnienia

metodą ICSI ($r = -0,2$, $p = 0,85$ dla PST i $r = 0,1$, $p = 0,51$ dla c3).

Nasilenie procesu apoptozy w plemnikach może wpływać nie tylko na obniżenie parametrów nasienia, ale także na zmniejszenie prawdopodobieństwa zapłodnienia, prawdopodobnie na etapie penetracji błony komórkowej komórki jajowej przez plemnik. Ocena wykładników apoptozy plemników może mieć zastosowanie w praktyce klinicznej w zakresie prognozowania wyniku zapłodnienia i doboru odpowiedniej metody leczenia niepłodności męskiej.

Renata Walczak-Jędrzejowska¹, Szymon Bakalczuk²,
Anna Berger³, Leszek Bergier⁴, Eliza Filipiak¹,
Stanisław Frącki⁵, Piotr Jędrzejczak³, Krzysztof Kula¹,
Katarzyna Marchlewska¹, Małgorzata Piasecka⁶,
Elżbieta Puacz⁷, Jolanta Słowikowska-Hilczer¹,
Grażyna Taszarek-Hauke³, Ewa Zagocka⁸

**PODSTAWOWE BADANIE NASIENIA –
REKOMENDACJE POLSKIEGO TOWARZYSTWA
ANDROLOGICZNEGO I KRAJOWEJ IZBY
DIAGNOSTÓW LABORATORYJNYCH**

¹Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; ²Specjalistyczne Centrum Medyczne „Ovum”, Lublin; ³Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu, Szpital Kliniczny, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu; ⁴Centrum Medyczne „Macierzyństwo”, Kraków; ⁵I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Warszawie; ⁶Zakład Histologii i Biologii Rozwoju, Pomorska Akademia Medyczna w Szczecinie; ⁷Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych, Warszawa; ⁸Dział Diagnostyki Laboratoryjnej, Państwowy Szpital Kliniczny nr 1, Wrocław; renata.walczak-jedrzejowska@umed.lodz.pl

Podstawowe badanie nasienia jest pierwszym badaniem laboratoryjnym u mężczyzny z niepłodnej pary. Jego wynik służy do wstępnej oceny płodności mężczyzny i ukierunkowuje dalsze działania diagnostyczne w celu wyjaśnienia przyczyn jej zaburzenia oraz podjęcia ewentualnego leczenia przyczynowego.

Badanie nasienia jest badaniem wieloetapowym i wieloparametrowym, a jego wykonanie powinno odbywać z zastosowaniem ujednoliconych, wystandaryzowanych procedur. Już w latach 80. XX w. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) podjęła się standaryzacji metod badania nasienia i opracowała pierwszy podręcznik opisujący wykorzystywane procedury, wartości referencyjne, nomenklaturę zaburzeń oraz procedury kontrolne. Od tego czasu podręcznik ten był nowelizowany czterokrotnie (w 1987, 1992, 1999 r. i ostatnio w 2010 r.), a wytyczne w nim zamieszczone stawały się podstawą standaryzacji podstawowego badania nasienia w laboratoriach na całym świecie.

Niestety jednak nie wszystkie laboratoria seminologiczne w naszym kraju stosują wytyczne WHO (Walczak-Jędrzejowska i wsp.: *Asian J Androl.* 2013, 15, 616–621),

tym samym, poddając w wątpliwość lub wręcz uniemożliwiając porównywanie wyników danego pacjenta pochodzących z różnych laboratoriów (*Jedrzejczak i wsp.*: Ginekol Pol. 2012, 83, 835–840). Dlatego też istnieje pilna potrzeba ujednoczenia procedur badania nasienia, aby we wszystkich laboratoriach seminologicznych w kraju wykonywane było ono w jednakowy sposób. Polskie Towarzystwo Andrologiczne (PTA) oraz Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych (KIDL), wychodząc naprzeciw tym potrzebom, opracowały szczegółowe rekomendacje dotyczące badania nasienia zgodne z aktualnymi wytycznymi WHO z 2010 r.

Jan Karol Wolski, Grzegorz Kapuściński,
Katarzyna Kozioł, Marta Radziewicz-Pigiel,
Marta Izdebska-Książek, Ada Strzałkowska,
Ewa Stachowiak, Karolina Kubiak, Karolina Leśniewska,
Sylwia Trubacz, Hanna Marszał,
Martyna Korzeniewska, Katarzyna Klimczewska,
Bogdan Biarda, Piotr Lewandowski

M-TESE – BIOPSJA JĄDER Z UŻYCIEM MIKROSKOPU OPERACYJNEGO W PRZYPADKACH AZOOSPERMII

Przychodnia Lekarska „Novum”, Warszawa

Wprowadzona przez Petera Schlegela technika biopsji jąder z użyciem mikroskopu operacyjnego M-TESE (ang. *microsurgical testicular sperm extraction*) umożliwiła włączenie do rozrodu wspomaganego IVF-ICSI (ang. *in vitro fertilization – intracytoplasmic sperm injection*) kolejnej grupy mężczyzn z azoospermia, często z negatywnymi wcześniej biopsjami (*Schlegel*: Hum Reprod. 1999, 14, 131–135). Według danych z piśmiennictwa skuteczność M-TESE ocenia się na 30–66%. Autorzy zastosowali tę technikę z sukcesem po raz pierwszy w Polsce w październiku 2012 r. (*Wolski i wsp.*: CEJU. 2013, Supl. 1, 105–106). Celem badań była ocena skuteczności biopsji M-TESE w pozyskaniu plemników do IVF-ICSI.

W okresie od października 2012 r. do sierpnia 2015 r. wykonano 83 procedury M-TESE w niehomogennej grupie 79 mężczyzn z azoospermia, w wieku 26–43 lata (śr. 34): u 11 jako biopsję pierwszą (9 – z. Klinefeltera 47,XXY; 1 – po TURED; 1 – zaburzenie rozwoju płciowego (DSD, ang. *disorders of sex development*) 46,XY, u 61 – jako drugą (w tym 1 z DSD 46,XY), u 3 – jako trzecią; 4 miało powtórzoną M-TESE. Każdy pacjent w okresie poprzedzającym biopsję (6–12 tygodni) poddany był hormonalnej stymulacji spermatogenezy – androgenem i antyestrogenem (wg *Adamopoulos i wsp.*: Fert Steril. 1997, 67, 756–762) z dodatkiem wazodilatatora i mikroelementów z witaminami. Monitorowano poziomy lutropiny (LH, ang. *luteinizing hormone*), folikulotropiny (FSH, ang. *follicle stimulating hormone*) i testosteronu we krwi. Pierwsze 5 procedur przeprowadzono w znieczuleniu ogólnym, w ramach jednodobowej

hospitalizacji; 78 jako „chirurgię jednego dnia”. Użyto mikroskopu operacyjnego Seler Evolution XR6 (64) i Carl Zeiss S7 (19), powiększenie 20×. Z każdego jądra pobierano tkankę z 3 poziomów (modyfikacja wg *Marconi i wsp.*: Eur Urol. 2012, 62, 713–719) do badania histologicznego (utrwalenie w płynie Bouina) oraz do oceny doraźnej z następową kriokonserwacją w temperaturze ciekłego azotu –196°C, na poczet ewentualnego IVF.

Plemniki znaleziono w 23/72 M-TESE (32%); nie stwierdzono ich u 11 mężczyzn z grupy 47,XXY (9) i DSD (2). Do tej pory przeprowadzono 23 procedury IVF – ICSI, zarejestrowano 12 ciąż (3 aktualnie trwające), 2 poronienia, do tej pory urodziło się 5 dzieci.

Biopsja M-TESE jest przydatnym narzędziem pozyskiwania plemników dającym kolejne szanse mężczyznom z azoospermia po uprzednich niepowodzeniach w rozrodzie.

Jan Karol Wolski

METODY OPERACYJNE POWIĘKSZANIA PRĄCIA

Przychodnia Lekarska „Novum” w Warszawie; Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie; jkwolski@op.pl

Pomysł powiększania prącia ma swoje korzenie już w zamierzchłej przeszłości. Odniesieniem wielkości penisa dla starożytnych Greków i Rzymian był bożek Priap. Na wizerunkach z epoki na pierwszym planie eksponowano jego znacznej wielkości prącie w stanie erekcji. Przez stulecia mężczyźni patrzyli na to ze swobodnym pożądaniem, marząc o takim rozmiarze. Nic więc dziwnego, że wraz ze stworzeniem podstaw nowoczesnej chirurgii i aseptyki zaczęły się rozwijać techniki operacyjne korygujące tę część ciała mężczyzny.

W pierwszej kolejności chirurgia prącia zajmowała się niwelowaniem skutków urazów, potem korekcją wad rozwojowych, a od wielu już lat także kosmetycznym powiększaniem penisa lub zmianą jego kształtu (ang. *cosmetic penile surgery*), co ma wpływać na zmianę lub poprawę jakości życia seksualnego.

Dzisiaj punktami odniesienia rozmiaru prącia są wyniki badań populacyjnych, a nie wizja artystyczna. *Ponchietti i wsp.* (Eur Urol. 2001, 39, 183–186) opublikowali „parametry techniczne” przeciętnego mężczyzny: długość w czasie zwiotczenia 5–13 cm (śr. 9 cm), w czasie erekcji 7,5–17,5 cm (śr. 12,5 cm) oraz obwód 8,5–11,5 cm (śr. 10 cm). Te wskaźniki są używane w czasie dyskusji z pacjentem na temat wielkości jego członka i możliwości powiększenia. Przed podjęciem postępowania chirurgicznego rozważa się użycie pompy próżniowej (ang. *vacuum*), rozciągaczy (ang. *penile stretcher*) lub iniekcji pod skórę prącia autologicznego tłuszczu pobranego drogą odsysania tkanki tłuszczowej (ang. *liposuction*) z okolic uda, podbrzusza lub pośladka.

W środowisku urologów przyjęto wskazanie do chirurgicznego powiększenia prącia, jeśli długość penisa w czasie zwiotczenia nie przekracza 4 cm, choć generalnie jest to problem bardzo zindywidualizowany. Poza badaniem fizykalnym, niezwykle ważna jest rozmowa z mężczyzną o pogodzeniu jego oczekiwań z możliwościami chirurgii, a także ocena psychoseksualna, aby uniknąć operowania pacjenta z zaburzeniami psychicznymi.

Stosowane są techniki operacyjne wpływające na wielkość prącia: przecięcie więzadła wieszadłowego

prącia, plastyka Y-V skóry napletka, przecięcie wędzielka napletka, użycie płatów skórnych przemieszczonych, liposukcja, lipektomia, implant podżołądźkowy, implanty błony białawej ciał jamistych, plastyka żołądźki. Ostatecznością jest implant ciał jamistych, który jest operacją radykalną. Według różnych źródeł, wspomniane techniki pozwalają na uzyskanie przyrostu długości od 2 do 5 cm. Pośród powikłań najpoważniejsze są martwica skóry i żołądźki, wymagające wieloetapowych zabiegów naprawczych.