



e-ISSN 2353-8791

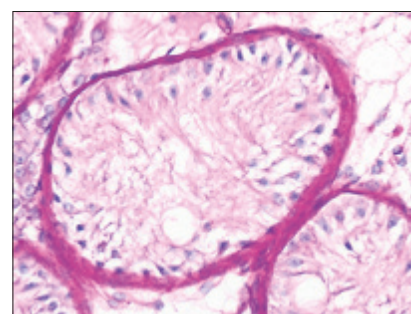
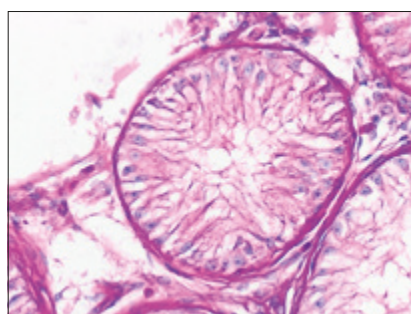
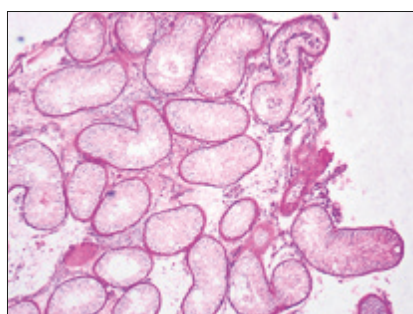
ICV = 69,63

Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego  
Journal of Polish Society of Andrology

Tom 5 • Numer 2 • Grudzień 2018  
Volumin 5 • Number 2 • December 2018

# Postępy Andrologii *Online*

Advances in Andrology *Online*



Przekroje przez kanaliki plemnikotwórcze jądra mężczyzny z zespołem samych komórek Setolego. W przestrzeniach śródmiąższowych widoczne komórki Leydiga. Barwienie metodą PAS. Mikroskop świetlny. Mikrofotografia autorstwa prof. dr hab. n. med. Lidii Wenda-Różewickiej, Katedra i Zakład Histologii i Embriologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie.

Cross sections through the seminiferous tubules of the testis of men with Sertoli cell-only syndrome. Leyding cells are visible in interstitial spaces. Staining according to PAS method. Light microscope. Micrographs by prof. dr hab. n. med. Lidii Wenda-Różewicka, Department of Histology and Embriology, Pomeranian Medical University in Szczecin.

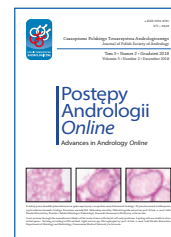


Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>



## KOMITET REDAKCYJNY

### Redaktor naczelny:

dr hab. n. med., prof. nadzw. PUM *Małgorzata Piasecka*, Szczecin

### Zastępca redaktora naczelnego:

prof. dr hab. n. med. *Jolanta Słowikowska-Hilczer*, Łódź

### Redaktor pomocniczy:

dr n. med. *Kamil Gill*, Szczecin

### Sekretarz redakcji:

dr hab. n. med. *Agnieszka Kolasa-Wołoskiuk*, Szczecin

### Skarbnik redakcji:

dr hab. n. med. *Renata Walczak-Jędrzejowska*, Łódź

### Członkowie komitetu redakcyjnego:

dr n. med. **Szymon Bakalczuk**, Lublin

dr n. med. **Leszek Bergier**, Kraków

prof. dr hab. n. biol. **Barbara Bilińska**, Kraków

prof. dr hab. n. med. **Barbara Darewicz**, Białystok

Prof., MD, PhD **Aleksander Giwercman**, Malmö, Sweden

PhD **Yvonne Lundberg Giwercman**, Malmö, Sweden

Prof., PhD (UPE/NMMU) and PhD (US) **Gerhard Van der Horst**, Republika Południowej Afryki (Bellville, Republic of South Africa)

prof. dr hab. n. med. **Grzegorz Jakiel**, Warszawa

prof. dr hab. n. med. **Piotr Jędrzejczak**, Poznań

dr hab. n. med., prof. UMK **Roman Kotzbach**, Bydgoszcz

prof. dr hab. n. med. **Krzysztof Kula**, Łódź

lek. med. **Robert Kulik**, Warszawa

prof. dr hab. n. med. **Maria Laszczyńska**, Szczecin

dr hab. n. med. **Grzegorz Ludwikowski**, Bydgoszcz

prof. dr hab. n. med. **Marek Mędraś**, Wrocław

MD, PhD, DMSc **Ewa Rajpert-De Meyts**, Kopenhaga, Dania (Copenhagen, Denmark)

dr n. med. **Aleksandra Robacha**, Łódź

dr n. med. **Maria Szarras-Czapnik**, Warszawa

### Adres redakcji:

Zakład Histologii i Biologii Rozwoju

Wydział Nauk o Zdrowiu

Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

71-210 Szczecin ul. Żołnierska 48

tel. 91 48 00 917, 91 48 00 908

e-mail: [mpiasecka@ipartner.com.pl](mailto:mpiasecka@ipartner.com.pl)

### Projekt graficzny:

*Waldemar Jachimczak*

*Małgorzata Piasecka*

*Kamil Gill*

### Korekta języka polskiego:

*Wojciech Markowski*

### Korekta języka angielskiego:

*Joanna Ingielewicz*

*Małgorzata Piasecka*

*Kamil Gill*

### Skład i łamanie:

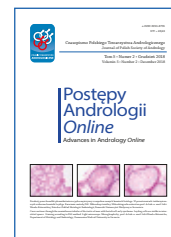
*Waldemar Jachimczak*



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

## SPIS TREŚCI

## CONTENTS

Tom 5  
Volumin 5  
Strony 1–77  
Pages 1–77  
Grudzień 2018  
December 2018

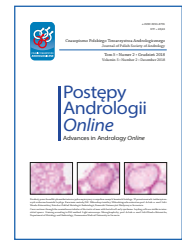
O czasopiśmie / About Journal	4
Sprawozdanie i streszczenie wykładów z Konferencji Polskiego Towarzystwa Andrologicznego – 20. Dzień Andrologiczny oraz VI Konferencji Naukowo-Szkoleniowej Innowacyjne Technologie w Medycynie – Dni Trzech Kultur	6
Report and Abstract of lectures from Symposium of Scientific Training of the Polish Society of Andrology – 20th Day of Andrology and 6th Scientific and Training Conference on Innovative Technologies in Medicine – Days of Three Cultures	21
Artykuły pogładowe / Review	
<i>Aleksandra Rył, Iwona Rotter, Maria Laszczyńska</i> Czynniki genetyczne w patogenezie łagodnego rozrostu prostaty Genetic factors in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia	37
<i>Monika Fraczek, Marzena Kamieniczna, Marta Budzinska, Maciej Kurpisz</i> Hyperthermia and sperm quality – a risk factor for male infertility or contraceptive target	48
<i>Marcin Radko, Andrzej Bogdanowicz, Tomasz Syryło</i> Bakteriospermia i jej wpływ na parametry nasienia mężczyzn Bacteriospermia and its influence on male semen parameters	62
Sprawozdanie z przebiegu Europejskiego Kongresu Andrologicznego – <i>Jolanta Słowikowska-Hilczner</i>	70
Instrukcje dla autorów / Instructions for authors	71
Recenzenci prac opublikowanych w 2018 r. / Reviewers in 2018	75



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

Wersja elektroniczna czasopisma jest wersją pierwotną. Informacje zawarte w czasopiśmie są udostępniane na zasadzie *Open Access* – dostęp do informacji naukowej jest bezpłatny i nieograniczony.

The electronic version of the journal is a original version. Access to scientific information published in the journal is free and unlimited (*Open Access*).

## O CZASOPIŚMIE ABOUT THE JOURNAL

Zaburzenia męskiego układu płciowego dotyczą osób w różnym wieku i w większości przypadków prowadzą do niepłodności, która nabrała już rangi choroby cywilizacyjnej. Najczęściej identyfikowanymi nieprawidłowościami są hipogonadyzm, zaburzenia seksualne, wady rozwojowe narządów płciowych, nowotwory jąder i prostaty. Ze względu na specyficzne i coraz bardziej zanieczyszczone środowisko antropogeniczne dotyczą one głównie społeczeństw rozwiniętych, w tym również Polski, i stanowią istotny oraz narastający problem medyczny, społeczny, demograficzny, a także zdrowia publicznego. Nauka, która zajmuje się fizjologią i zaburzeniami męskiego układu płciowego w aspekcie nauk podstawowych i klinicznych, to andrologia. Ponieważ jest to młoda dziedzina nauki, jeszcze do niedawna niezadowolający stan wiedzy ograniczał możliwości diagnostyki oraz leczenia zaburzeń męskiego układu płciowego. Jednak w ostatnich latach obserwuje się niezwykle dynamiczny rozwój andrologii, szczególnie molekularnej, spowodowany wprowadzeniem nowych metod badawczych z zakresu biochemii, biologii i genetyki molekularnej. Andrologia staje się dziedziną interdyscyplinarną integrującą wiedzę z różnych dyscyplin medycznych i naukowych. Informacje związane z tymi zagadnieniami z trudem docierają do lekarzy i osób zainteresowanych w naszym kraju, ponieważ jest niewiele literatury w języku polskim, a wykłady wygłaszane podczas konferencji nie zawsze wyczerpująco wyjaśniają wątpliwości dotyczące m.in. postępowania diagnostycznego, terapeutycznego, rekomendacji czy też proponowanych algorytmów. Stąd też potrzeba stworzenia czasopisma prezentującego wiedzę andrologiczną lekarzom różnych specjalności, diagnostom laboratoryjnym i przedstawicielom nauk podstawowych. Czasopismo „Postępy Andrologii Online” powstało z inicjatywy Polskiego Towarzystwa Andrologicznego, które zainteresowane jest integracją środowiska osób zajmujących się różnymi aspektami męskiego układu

płciowego, uzupełnieniem i poszerzeniem ich wiedzy, a także poprawą opieki zdrowotnej nad mężczyznami w naszym kraju.

Celem czasopisma jest: 1) dostarczenie istotnych informacji na temat fizjologii i patologii męskiego układu płciowego, 2) propagowanie praktycznej wiedzy andrologicznej kierowanej do szerokich kręgów odbiorców, 3) wymiana poglądów i opinii na temat zagadnień klinicznych oraz wyników badań doświadczalnych oraz 4) przekazywanie informacji dotyczących konferencji i kursów o tematyce andrologicznej.

Proponowana tematyka czasopisma to: 1) andrologia kliniczna z uwzględnieniem etiopatogenezy, diagnostyki i leczenia m.in. zaburzeń rozwojowych, niepłodności i procesów starzenia mężczyzn, 2) nowatorskie metody diagnostyczne, 3) andrologia doświadczalna rozwijająca się w oparciu o nauki podstawowe oraz 4) inne interdyscyplinarne tematy związane z dziedziną andrologii.

Czasopismo kierowane jest do lekarzy specjalności bezpośrednio lub pośrednio związanych z andrologią, m.in. urologów, endokrynologów, ginekologów, pediatrów, ale także do lekarzy rodzinnych spotykających się z coraz częstszym problemem niepłodności partnerskiej i problemami starzejących się mężczyzn. Ponadto naszą intencją jest zdobycie zainteresowania diagnostów laboratoryjnych odgrywających istotną rolę w prawidłowym postępowaniu terapeutycznym opartym na szerokim panelu testów i badań, których wdrożenie wciąż wymaga odpowiednich i wyczerpujących szkoleń z diagnostyki andrologicznej, w tym seminologicznej. Mamy nadzieję, że nasze czasopismo wzbudzi również zainteresowanie biologów zajmujących się czynnością męskiego układu płciowego w ramach nauk podstawowych, a także lekarzy weterynarii oraz innych osób, które znajdą informacje poszerzające ich wiedzę i kształtujące opinię z zakresu szeroko pojętych nauk andrologicznych.

Zachęcamy Państwa do publikowania prac oryginalnych, kazuistycznych i krótkich komunikatów, jak również prac poglądowych, opracowanych w kondensacyjnej, dydaktycznej i przystępnej formie. W pracach tych autorzy powinni przedstawiać aktualny stan wiedzy światowej oraz swoje opinie. Chcemy, aby czasopismo spełniało rolę informatora i przewodnika w dziedzinie andrologii oraz stanowiło forum dyskusyjne. Ponadto, zapraszamy do publikowania artykułów będących

tłumaczeniem publikacji ukazujących się w języku angielskim, które przedstawiają istotne postępy w andrologii. <http://www.postepyandrologii.pl>

*Małgorzata Piasecka*  
redaktor naczelny

*Jolanta Słowikowska-Hilczer*  
przewodnicząca  
Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Disorders of the male reproductive system relate to people of different ages and in most cases lead to infertility, which has already acquired a rank of a disease associated with the progress of civilization. The most frequently identified irregularities are hypogonadism, sexual dysfunction, genital malformations, testicular or prostate cancer. Due to the specific and increasingly polluted anthropogenic environment they concern mainly developed societies, including Poland, and are an important and growing medical, social, demographic and public health problem. A science that deals with the physiology and with disorders of the male reproductive system in terms of the basic and clinical science is andrology. As this is a young field of science, until recently an unsatisfactory state of knowledge limited the possibilities of the diagnostics and treatment of the disorders of the male reproductive system. However, in recent years there has been a very dynamic development of andrology, especially in the molecular aspect, due to the introduction of new methods of research in the field of biochemistry, biology and molecular genetics. Andrology is becoming an interdisciplinary field which integrates knowledge from various medical and scientific disciplines. Information related to these issues reach doctors and interested people in our country with difficulty, because there is few publications in Polish. Lectures given during conferences also do not always fully explain the doubts concerning diagnostic and therapeutic proceedings, recommendations or proposed algorithms. Hence, the need for a journal presenting the knowledge of andrology to the doctors of various specialties, laboratory diagnosticians and representatives of the basic science. The journal „Progress in Andrology *Online*” is an initiative of the Polish Society of Andrology, which is interested in the integration of people involved in different aspects of the male reproductive system, supplement and broadening their knowledge, as well as the improvement of health care for men in our country.

The aim of the journal is: 1) to provide relevant information about the physiology and pathology of the male reproductive system, 2) the promotion of practical andrological knowledge directed to broad audiences, 3) to exchange views and opinions on issues of clinical and

experimental results, and 4) to provide information on conferences and courses on the subject of andrology.

The proposed themes of the journal are: 1) clinical andrology including etiopathogenesis, diagnostics and treatment of developmental disorders, infertility and men's aging, 2) innovative diagnostic methods, 3) experimental andrology developing on the basis of the basic sciences and 4) other interdisciplinary topics related to the field of andrology.

The journal is directed to physicians with specialty directly or indirectly related to andrology, including urologists, endocrinologists, gynecologists, pediatricians, but also to family doctors facing the increasingly common problem of couple infertility and problems of aging men. Moreover, our intention is to get the interest of laboratory diagnosticians playing an important role in keeping the correct therapeutic proceedings, based on a broad panel of tests and studies. Their implementation still requires proper and comprehensive training in andrological diagnostics, including seminological one.

We hope that our magazine will also raise the interest of biologists dealing with the functions of the male reproductive system in the framework of basic sciences, as well as veterinarians and others who will find information expanding their knowledge and shaping opinion in the range of broad sciences of andrology. We encourage you to publish original papers, case reports and short announcements, as well as review papers, worked out in the concentrated, didactic and accessible form. In these articles authors should present the current state of the global knowledge as well as their own opinions. We want the journal to act as an informer and a guide in the field of andrology and become a forum for discussion. In addition, we invite you to publish articles that are translations of publications appearing in the English language, which present significant progress in andrology.

*Małgorzata Piasecka*  
Editor in chief

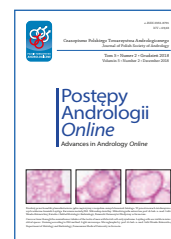
*Jolanta Słowikowska-Hilczer*  
President  
of Polish Society of Andrology



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

## KONFERENCJA POLSKIEGO TOWARZYSTWA ANDROLOGICZNEGO – 20. DZIEŃ ANDROLOGICZNY ORAZ VI KONFERENCJA NAUKOWO-SZKOLENIOWA INNOWACYJNE TECHNOLOGIE W MEDYCYNIE – DNI TRZECH KULTUR

Lublin, 26–27.10.2018; [www.pta2018.pl](http://www.pta2018.pl)

DOI: 10.26404/PAO\_2353-8791.2018.04

### Sprawozdanie

W dniach 26–27 października 2018 r. w Centrum Spotkania Kultur w Lublinie odbyła się jubileuszowa Konferencja – 20. Dzień Andrologiczny organizowana wspólnie przez Polskie Towarzystwo Andrologiczne (PTA) i Międzynarodowe Naukowe Towarzystwo Wspierania i Rozwoju Technologii Medycznych (MNTWRM). Praktyczną stroną organizacji tego wydarzenia zajęła się Agencja Cumulus przy współpracy Komitetu Organizacyjnego Sympozjum pod przewodnictwem dr n. med. Szymona Bakalczuka i dr hab. n. med. Artura Wdowiaka oraz Komitetu Naukowego pod przewodnictwem prof. dr hab. n. med. Jolanty Słowikowskiej-Hilczer.

Spotkanie poprzedził w dniu 25. października egzamin testowy z andrologii klinicznej, po raz drugi organizowany przez PTA. Uczestniczyło w nim 19 lekarzy, z których 17 uzyskało pozytywny wynik i otrzymało Certyfikat PTA z andrologii klinicznej.

Część naukową Konferencji rozpoczęło powitanie wygłoszone przez Przewodniczącą PTA prof. dr hab. n. med. Jolantę Słowikowską-Hilczer, Przewodniczącego MNTWRM dr hab. n. med. Artura Wdowiaka oraz Przewodniczącego Komitetu Organizacyjnego dr n. med. Szymona Bakalczuka.

Wręczono Nagrodę Młodych PTA im. Prof. Michała Bokińca, którą za rok 2017 otrzymała dr n. med. Aleksandra Rył z Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Laureatka w krótkiej prezentacji przedstawiła nagrodzoną pracę.

Jako pierwszy wystąpił prof. dr hab. n. hum. Zbigniew Izdebski z Katedry Biomedycznych Podstaw Rozwoju i Seksuologii, Uniwersytetu Warszawskiego oraz Katedry Humanizacji Medycyny i Seksuologii, Uniwersytetu Zielonogórskiego z wykładem na temat zdrowia seksualnego mężczyzn w Polsce.

W sesjach naukowych wykłady wygłosili goście zagraniczni prof. Gerhard Van der Horst i prof. Stefan Du Plessis z Republiki Południowej Afryki, prof. Birute Žilajtiene z Litwy, dr Hiva Alipour i dr Fereshteh Dardmeh z Danii oraz dr Thomas Tang z Irlandii. Ponadto wykłady wygłosiło wielu znakomitych wykładowców z Polski. Tematyka dotyczyła zagadnień związanych z męską płodnością, wpływem zaburzeń endokrynologicznych na czynność męskiego układu płciowego, możliwościami terapii urologicznych w zaburzeniach erekcji i wielu innych. Omawiano także metody diagnostyczne i możliwości terapeutyczne w niepłodności. Przedstawiciele nauk podstawowych przedstawili wyniki najnowszych badań związanych z fizjologią i patologią męskiego układu płciowego. Dużym zainteresowaniem cieszyła się także sesja krótkich prezentacji naukowych. W sesji MNTWRM poruszano tematy związane z problemami ciąży po zapłodnieniu *in vitro*.

Spotkanie zakończyło się podziękowaniami dla wykładowców, uczestników, organizatorów i sponsorów Konferencji oraz zaproszeniem Przewodniczącej PTA na Konferencję Polskiego Towarzystwa Andrologicznego w 2019 r., która odbędzie się w Łodzi.

## Streszczenia wykładów

Leszek Bergier

### ZAKRES WARTOŚCI REFERENCYJNYCH STĘŻENIA TESTOSTERONU CAŁKOWITEGO W SUROWICY KRWI

Diagnostyka Sp. z o.o., Kraków  
e-mail: leszek.bergier@gmail.com

W wypadku testosteronu całkowitego (TT, ang. *total testosterone*) zakresy referencyjne ustalane są dla określonej metody pomiaru. Różnorodność metod oznaczania TT jest przyczyną różnic zakresów referencyjnych, tzw. norm. Stosowane metody oznaczania TT: 1) dwufazowe – spektrometria masowa (MS, ang. *mass spectrometry*) poprzedzona ekstrakcją, chromatografią gazową lub ciekową są metodami referencyjnymi w oznaczaniu TT, 2) bezpośrednio – w większości laboratoriów metody immunochemiczne ze względu m.in. na szybkość wykonania oznaczenia.

O jakości oznaczenia stężenia TT decyduje: swoistość, czułość i precyzja zastosowanej metody. Precyzja pomiaru jest wyrażana przez współczynnik zmienności (CV, ang. *coefficient of variation*), który w metodach MS jest niższy niż 6%, a w metodach bezpośrednich (immunochemicznych) wynosi 15–20%. Metody bezpośrednie wykazują szczególnie dużą zmienność w niskich i wysokich stężeniach TT. Problemem metod immunochemicznych bywa także interferencja przeciwciał heterofilnych (wpływających na swoistość oznaczenia). Wybór metody zależy od wielu czynników: potrzeb diagnostycznych danej jednostki, wyposażenie aparaturowe, doświadczenia personelu, a także możliwości finansowych (w polskich laboratoriach od przetargu na wykonanie oznaczenia stężenia TT).

Laboratoria podają zakresy referencyjne TT opracowane przez producenta, zgodne z danymi w opisie zestawu. Laboratoria, mimo sugestii opracowania własnych „norm”, praktycznie nigdy nie mają takiej możliwości. W związku z powyższym podawane przez laboratoria zakresy referencyjne są niezależne od personelu wykonującego badanie, lecz wyłącznie od producenta systemu analitycznego (odczynników i analizatora). Stężenia TT wyrażane są w jednej z trzech jednostek: ng/mL, ng/dL i nmol/L. Na ogół zakres wartości referencyjnych plasuje się w granicach od 240 ng/dL do 1100 ng/dL.

Barbara Bilińska<sup>1</sup>, Ilona Kopera<sup>1</sup>, Dolores Mruk<sup>2</sup>,  
Anna Hejmej<sup>1</sup>, Małgorzata Kotula-Balak<sup>1</sup>

### DZIAŁANIE ADJUDYNY W JĄDRZE I JEJ POTENCJALNA ROLA W MĘSKIEJ ANTYKONCEPCJI

<sup>1</sup>Zakład Endokrynologii, Instytut Zoologii i Badań Biomedycznych, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie, <sup>2</sup>Center for Biomedical Research, Population Council, Rockefeller University, New York  
e-mail: barbara.bilinska@uj.edu.pl

W ostatnim dziesięcioleciu wykazano, że czynniki takie jak gamendazol i adjudyna wywołują utratę komórek

germinalnych, prowadząc do upośledzonej produkcji plemników i ich braku w kanaliku plemnikotwórczym jąder szczurów (Mruk i Cheng.: *Trends Biotechnol.* 2007, 26, 90–99), a pochodna indenopirydyny blokuje wędrówkę plemników przez najądrze i nasieniowody u naczelnych (Mok i wsp.: *Reproduction* 2011, 141, 571–580).

Adjudyna (ang. *adjudin*, *adherens junction disruption*) analog drugiej generacji czynnika chemoterapeutycznego, lonidaminy została wybrana do badań przez Cheng'a i Mruk, którzy wykazali jej skuteczność i odwracalność działania w gonadzie. Dalsze badania miały na celu wykluczenie efektów ubocznych przez wprowadzanie adjudyny skonjugowanej z FSH, co pozwalało na jej bezpośrednie „dostarczanie” do komórek Sertoliego (Mruk.: *Trends Endocrinol Metab.* 2007, 19, 57–64; Cheng i Mruk.: *Contraception*, 2010, 82, 476–482).

Aby uwidocznic działanie adjudyny na poziomie komórki, związek ten podawano szczurom w okresie poprzedzającym wykształcenie bariery krew-jądro (BTB, ang. *blood-testis barrier*), w celu wywołania rozpadu specjalizacji powierzchniowych, a następnie analizowano gonady między 15 a 45 dniem życia. U osobników 30-dniowych wykazano 1) opóźnione wykształcenie światła kanalików plemnikotwórczych, 2) opóźnione pojawianie się zróżnicowanych komórek germinalnych, bez równoczesnego zaburzenia adhezji pomiędzy komórkami Sertoliego i germinalnymi, oraz 3) zmiany poziomu białek połączeń międzykomórkowych budujących BTB, wskazujące na zaburzone formowanie bariery i jej funkcji. U osobników 40–45-dniowych nie stwierdzono znaczących różnic analizowanych parametrów w stosunku do kontroli, co świadczy o możliwości naprawy uszkodzonych połączeń międzykomórkowych gonady i odwracalnym efekcie adjudyny na spermatogenezę. Uzyskane wyniki wskazują, iż celem adjudyny są specjalizacje powierzchniowe, co w konsekwencji prowadzi do opóźnionego wykształcenia BTB. Rezultaty te przemawiają także za istnieniem unikalnego mechanizmu indukującego naprawę uszkodzonej bariery i zapobiegającego uwalnianiu komórek germinalnych z nabłonka plemnikotwórczego, co w przyszłości, może pozwolić na wykorzystanie adjudyny w męskiej antykoncepcji.

Finansowano z DS.: K/ZDS/007346.

Marta Budzińska<sup>1</sup>, Monika Frączek<sup>1</sup>,  
Marzena Kamieniczna<sup>1</sup>, Łukasz Wojnar<sup>2</sup>,  
Laura Grześkowiak<sup>3</sup>, Kamil Gill<sup>4</sup>, Małgorzata Piasecka<sup>4</sup>,  
Michał Kupś<sup>5,6</sup>, Anna Havrylyuk<sup>7</sup>, Jozef Nakonechnyy<sup>8</sup>,  
Andrij Nakonechnyy<sup>9</sup>, Valentina Chopyak<sup>7</sup>, Maciej Kurpisz<sup>1</sup>

### ZWIĄZEK WYBRANYCH MARKERÓW APOPTOZY PLEMNIKÓW ORAZ PARAMETRÓW STRESU OKSYDACYJNEGO Z JAKOŚCIĄ NASIENIA U MĘŻCZYŹN NARAŻONYCH NA CZYNNIK TEMPERATUROWY JĄDER

<sup>1</sup>Instytut Genetyki Człowieka, Polska Akademia Nauk w Poznaniu,  
<sup>2</sup>Klinika Urologii i Urologii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny

im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, <sup>3</sup>Prywatna Lecznica Certus w Poznaniu, <sup>4</sup>Zakład Histologii i Biologii Rozwoju, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, <sup>5</sup>Oddział Urologii i Onkologii Urologicznej Samodzielnego Publicznego Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Szczecinie, <sup>6</sup>VitroLive Centrum Ginekologii i Leczenia Niepłodności w Szczecinie, <sup>7</sup>Katedra Immunologii i Alergologii, Lwowski Narodowy Uniwersytet Medyczny, Ukraina, <sup>8</sup>Zakład Urologii, Lwowski Narodowy Uniwersytet Medyczny, Ukraina, <sup>9</sup>Katedra Chirurgii Dziecięcej, Lwowski Narodowy Uniwersytet Medyczny, Ukraina  
e-mail: monika.fraczek@igcz.poznan.pl

W celu weryfikacji patomechanizmu niepłodności związanej z przegrzewaniem jąder badano wybrane parametry apoptozy i nekrozy plemników (błonowy potencjał mitochondrialny, integralność błon, translokację fosfatydylloseryny, zaburzenia asymetrii lipidów błon, poziom fragmentacji DNA) oraz stresu oksydacyjnego (całkowitą pojemność antyoksydacyjną, aktywność dysmutazy ponadtlenkowej, aktywność katalazy, stężenie dialdehydu malonowego, mitochondrialny wyrzut anionorodnika ponadtlenkowego) w nasieniu mężczyzn narażonych na czynnik temperaturowy jąder. Badania przeprowadzono na grupie 84 mężczyzn w wieku reprodukcyjnym. Na podstawie uzyskanych danych klinicznych i ankietowych uczestników kwalifikowano do jednej z czterech grup badawczych: 1) grupa kierowców (n = 23), 2) grupa mężczyzn z wnętrstwem (n = 15), 3) grupa mężczyzn z żyłakami powrózka nasiennego (n = 34) oraz 4) grupa mężczyzn płodnych jako kontrola (n = 12). Wyniki ujawniły obniżenie koncentracji i ruchliwości plemników u wszystkich mężczyzn narażonych na przegrzewanie jąder. We wszystkich badanych grupach obserwowano statystycznie istotny wzrost populacji plemników z zaburzoną integralnością błon w porównaniu z grupą mężczyzn płodnych. Analiza parametrów subkomórkowych plemników wykazała również wzrost ekspresji wszystkich klasycznych markerów wczesnej i późnej apoptozy w grupie mężczyzn niepłodnych z wnętrstwem. Dodatkowo w tej grupie badawczej zaobserwowano statystycznie istotne dodatnie korelacje między prawidłową asymetrią błon a ruchem postępowym i żywotnością plemników. W grupie kierowców aktywność dysmutazy ponadtlenkowej wzrastała wraz z odsetkiem plemników z ruchem postępowym. U mężczyzn z żyłakami powrózka stwierdzono statystycznie istotne zależności między odsetkiem plemników z zaburzoną integralnością DNA i ruchem postępowym plemników oraz całkowitą pojemnością antyoksydacyjną nasienia. Czynnikiem temperaturowym jąder, zarówno pochodzenia klinicznego, jak i środowiskowego, ma istotny wpływ na obniżenie jakości nasienia, a rozmiar zaburzeń obserwowanych w standardowej analizie seminologicznej prawdopodobnie zależy od nasilenia działania tego czynnika. Uzyskane wyniki wskazują na możliwość szkodliwego oddziaływania czynnika temperaturowego jąder na struktury subkomórkowe gamet męskich w wyniku wspólnego działania stresu oksydacyjnego i apoptozy, a obraz tych zmian może być charakterystyczny dla poszczególnych grup patologicznych.

Finansowanie badań: Narodowe Centrum Nauki (projekt nr 2015/19/B/NZ5/02241).

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

## ROLA SZLAKU SYGNAŁOWEGO NOTCH W GONADZIE MĘSKIEJ

Zakład Endokrynologii, Instytut Zoologii i Badań Biomedycznych, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie  
e-mail: anna.hejmej@uj.edu.pl

W jądrze współdziałanie sygnalizacji hormonalnej i lokalnych mechanizmów regulacyjnych jest kluczowe dla zachowania homeostazy i prawidłowego przebiegu spermatogenezy. Jednym z mechanizmów bezpośredniej komunikacji międzykomórkowej w kanalik nasiennym jest szlak sygnałowy Notch, aktywowany poprzez oddziaływanie błonowych receptorów Notch z błonowymi ligandami (Jagged, JAG i Delta-like, DLL) zlokalizowanymi na sąsiadujących komórkach. Doświadczalne zakłócenie tego szlaku prowadzi do nieprawidłowości spermatogenezy (Murta i wsp.: PLoS One 2014, 9: e113365; Garcia i wsp.: Development. 2014, 141, 4468–4478), a zmiany jego aktywności towarzyszą zaburzeniom płodności człowieka i zwierząt (Hayashi i wsp.: J Androl. 2001, 22, 999–1011; Sahin i wsp.: Fertil Steril. 2005, 83, 86–94). W okresie rozwoju płodowego szlak Notch uczestniczy w regulacji proliferacji i różnicowania komórek Leydiga oraz prekursorów komórek płciowych (Barsoum i Yao: J Androl. 2010, 3, 11–15; Garcia i Hofmann: Cell Cycle. 2013, 12, 2538–2545). W dojrzałym jądrze jego rola jest dotąd słabiej poznana. Dopiero ostatnie badania dowiodły, że w komórkach Sertoliego szlak Notch reguluje syntezę glejopochodnego czynnika neurotroficznego (GDNF, ang. *glial cell line-derived neurotrophic factor*), kontrolującego proliferację spermatogonii (Garcia i wsp.: Stem Cells Dev. 2017, 26, 585–598).

Wyniki naszych ostatnich badań wskazują na udział szlaku Notch w kontroli ekspresji receptorów androgenowych w komórkach Sertoliego gryzoni. Zablokowanie aktywacji tego szlaku, z wykorzystaniem farmakologicznego inhibitora (DAPT) lub wyciszenia ekspresji genu *Rbpj* (kodującego białko niezbędne do aktywacji tego szlaku), prowadziło do wzrostu ekspresji jądrowego (AR, ang. *androgen receptor*) oraz błonowego (ZIP9, ang. *Zrt- and Irt-like protein 9*) receptora androgenowego w linii mysich komórek Sertoliego TM4. Zmianom tym towarzyszył wzrost ekspresji androgeno-zależnych genów kodujących białka bariery-krew jądro, klaudyny (Cldn5 i Cldn11) oraz wzrost stężenia cyklicznego adenozy-3',5'-monofosforanu (cAMP, ang. *3',5'-cyclic adenosine monophosphate*). Podsumowując, zakłócenie aktywności szlaku Notch w nabłonku plemnikotwórczym może przyczyniać się do zaburzeń sygnalizacji androgenowej i funkcji komórek Sertoliego regulowanych przez androgeny.



Badania finansowane ze środków Narodowego Centrum Nauki (MINIATURA 1; 2017/01/X/NZ4/00285) oraz grantu K/DSC/004649.

Stanisław Horák

### JAKOŚĆ PLEMNIKA A JAKOŚĆ CIĄŻY

I Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii, Położnictwa i Onkologii Ginekologicznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, Bytom  
e-mail: horak@poczta.fm

Przebieg i wynik ciąży zależne są od wielu czynników. Najistotniejszym spośród nich jest jakość gamet. Klasyczne nieprawidłowości spermogramu, dotyczące objętości ejakulatu, stężenia plemników, ich ruchliwości i morfologii, stają zazwyczaj na przeszkodzie samemu procesowi połączenia się plemnika z oocytem. Problem ten od 27 lat, choć nie całkowicie, rozwiązuje technika docyttoplazmatycznego wstrzyknięcia plemnika (ICSI, ang. *intracytoplasmic sperm injection*). Dalszy rozwój zarodka i płodu zależny jest od materiału genetycznego dostarczonego przez plemnik, podobnie jak w przypadku naturalnej koncepcji.

Zaprezentowano wpływ czynników egzo- i endogennych, takich jak wiek mężczyzny, jego stan zdrowia, stosowane leczenie i używki oraz tryb życia, na jakość materiału genetycznego zawartego w plemniku, na przebieg i wynik ciąży. Wydaje się, że najistotniejszy wpływ ma wiek mężczyzny, gdyż u starszych mężczyzn stwierdza się nasilenie fragmentacji DNA i wyższy poziom adduktów DNA w plemnikach. Fragmentację DNA w męskich gametach ocenia się z wykorzystaniem cytometrii przepływowej (TUNEL, ang. *terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end labeling* i SCSA, ang. *sperm chromatin structure assay*), jak również mikroskopii świetlnej (test kometowy i test dyspersji plemnikowej chromatyny – SCD, ang. *sperm chromatin dispersion test*). Addukty DNA w plemnikach oznacza się najczęściej metodą tzw. postlabelingu przy użyciu radioaktywnego izotopu fosforu  $^{32}\text{P}$  ( $^{32}\text{P}$ -postlabeling).

Mając ograniczony wpływ na naturalną prokreację, należy się zastanowić nad wyborem najodpowiedniejszych pod względem zawartego materiału genetycznego plemników podczas procedur wspomaganego rozrodu. Używanych jest kilka technik wykorzystujących korelację jakości DNA plemnika z jego cechami, które można zbadać przyżyciowo. Omówiono najważniejsze, do których należą docyttoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika wybranego pod dużym powiększeniem mikroskopu (IMSI, ang. *intracytoplasmic microscopically selected sperm injection*), wybranego na drodze wiązania z kwasem hialuronowym (PICSI, ang. *preselected intracytoplasmic sperm injection*), po teście hipoosmotycznym (HOS, ang. *hyposmotic swelling*) i po magnetycznej selekcji gamet (MACS, ang. *magnetic-activated cell sorting*).

Zbigniew Izdebski

### ZDROWIE SEKSUALNE MĘŻCZYŹN W POLSCE

Katedra Biomedycznych Podstaw Rozwoju i Seksuologii, Uniwersytet Warszawski, Katedra Humanizacji Medycyny i Seksuologii, Uniwersytet Zielonogórski  
e-mail: z.izdebski@ips.uz.zgora.pl

Wystąpienie oparte będzie na wynikach badań autora dotyczących „Seksualności Polaków 2017” zrealizowanej na ogólnopolskiej próbie  $n = 2500$  w wieku 18+ (mężczyzn było 1196).

Analizie poddano mężczyzn, którzy rozpoczęli regularne życie seksualne. Dla 48% badanych seks pełnił w ich życiu istotną rolę, przy czym dla mężczyzn w wieku 50+ odsetek odpowiedzi wynosił 27%.

Ponad połowa (55%) badanych była zadowolona ze swojego życia seksualnego, jednak na przestrzeni lat spada częstotliwość odbywania kontaktów seksualnych. W porównaniu z 1997 rokiem odsetek wynosił 86%, z kolei w 2017 – 76%. Na trudności z odbywaniem stosunku seksualnego wskazało 48% badanych. Dla 21% mężczyzn przyczyną problemów było zmęczenie i stres. Obawa przed niechcianą ciążą dotyczyła 13% ankietowanych. Na chorobę i złe samopoczucie wskazało 9% mężczyzn, z kolei na nietrzeźwość partnera i partnerki 9%. Natomiast 16% ankietowanych wykazywało obawę, że nie sprawdzi się w seksie.

Średni wiek pojawiania się trudności w życiu seksualnym mężczyzn wynosił 46 lat. W grupie osób mających problemy pomocy szukało 10% mężczyzn. Najwięcej wskazań dotyczyło poszukiwania informacji w internecie (32%). Odsetek mężczyzn deklarujących pozytywną postawę wobec leków na poprawę sprawności seksualnej wynosił 69%.

Wyraźnie w Polsce na przestrzeni lat zmniejszył się lęk przed zakażeniem wirusem HIV (ang. *human immunodeficiency virus*). Obecnie tego typu obawy dotyczą 5% badanych. Jednocześnie jedynie 7% kiedykolwiek wykonywało badania przesiewowe w tym kierunku. W odniesieniu do badań profilaktycznych prostaty ponad połowa (52%) mężczyzn 50+ nie wykonuje badań w tym kierunku.

Ponadto omówione zostaną kwestie związane z formami aktywności seksualnej oraz ryzykownych zachowań seksualnych mężczyzn.

Grzegorz Jakiel

### STRES OKSYDACYJNY JAKO NOWY PARAMETR W DIAGNOZOWANIU NIEPŁODNOŚCI MĘSKIEJ

I Klinika Położnictwa i Ginekologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa  
e-mail: grzegorz.jakile1@o2.pl

Pomimo wprowadzenia w 2010 r. przez WHO nowych norm jakości nasienia opartych na badaniach Coopera

i wsp. (Int J Androl. 2002, 25, 306–311; Hum Reprod Update. 2010, 16, 231–245) klasyczne badanie nasienia ma bardzo małą wartość predykcyjną w ocenie osobniczej płodności. Prace Ombeleta i wsp. (Int J Androl. 1997, 20, 367–772; Hum Reprod. 1997, 12, 987–993) opublikowane w latach 90. pokazały różnice pomiędzy średnimi wartościami parametrów nasienia w grupie płodnych i subpłodnych mężczyzn, ale przedziały wartości w obu grupach są niemal takie same. Ten wynik stwierdzony w wielu publikacjach i codziennej praktyce klinicznej jest przyczyną poszukiwania nowych cech nasienia, które lepiej obrazują osobniczą płodność. Pierwszym krokiem w badaniach tego zagadnienia jest ustalenie istoty słabości predykcyjnej klasycznej oceny spermogramu. Wydaje się, że rutynowa ocena nasienia jest słabo skorelowana ze stabilnością genomu i stanem struktury DNA. W wyniku tego spostrzeżenia do praktyki zostały wprowadzone nowe testy. Najważniejszym z nich jest ocena fragmentacji DNA. Fragmentacja DNA może być spowodowana zaburzeniami apoptozy plemników, wysoką aktywnością kaspaz, ale i bezpośrednim działaniem wolnych rodników tlenowych. Nowe dane publikowane w ostatnich kilku latach wskazują na fakt, że około 80% zaburzeń fragmentacji DNA jest spowodowana działaniem wolnych rodników tlenowych. Wiadomo, że niewielkie stężenie reaktywnych form tlenu (ROS, ang. *reactive oxygen species*) jest niezbędne do prawidłowej funkcji plemników, ale ich wysokie stężenie zaburza zarówno funkcje plemników, jak i zarodka, prowadząc w rezultacie do niepłodności i strat ciąży.

Wydaje się, że podstawowymi przyczynami powstania ROS w jądrze i drogach wyprowadzających nasienie są procesy zapalne i żyłki powrózka nasiennego, a podstawową terapią obok leczenia przyczynowego jest podawanie antyoksydantów. Prawidłowa ocena potencjału oksydoredukcyjnego pozwala na prawidłowe zdefiniowanie grupy, w której takie leczenie ma sens.

Sławomir Jakima<sup>1</sup>, Barbara Darewicz<sup>2</sup>

### PROBLEMY SEKSUALNE I RELACYJNE W ZWIĄZKACH NIESKONSUMOWANYCH

<sup>1</sup>Prywatna praktyka lekarska Warszawa, <sup>2</sup>Klinika Urologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku  
e-mail: s.jakima@wp.pl

Małżeństwo (związek) nieskonsumowane jest rzadko opisywanym zjawiskiem w medycynie. Problem dotyczy jednak około 4% par, częściej występuje w krajach bliższego wschodu, Afryce subsaharyjskiej, Turcji, Pakistanie i Indiach (Özdemir i wsp.: J Sex Marital Ther. 2008, 34, 268–279). Pomimo chęci dokonania zbliżeń seksualnych przez oboje partnerów istnieje niemożność dokonania stosunków genitalno-genitalnych. Przyczyną po stronie kobiet jest głównie pochwica (80%), zaś ze strony mężczyzn zaburzenia erekcji, wytrysk przedwczesny,

zahamowanie wytrysku. Niezwykle ważną rolę odgrywa lęk (Zargooshi: BJU Int. 2000, 86, 75–79). Pomimo niemożności dokonania penetracji przez wiele lat trwania związku relacje pomiędzy partnerami są dobre (mierzone współdziałaniem, współrozumieniem, współodczuwaniem). Na temat mężczyzn w związkach nieskonsumowanych istnieje niezwykle mało publikacji (Gindin i wsp.: J Sex Marital Ther. 2002, 28, 85–99).

Joanna Jakubik<sup>1</sup>, Kamil Gill<sup>1</sup>, Aleksandra Rosiak<sup>1, 3</sup>, Michał Kupś<sup>1, 3, 4</sup>, Rafał Kurzawa<sup>2, 3</sup>, Łukasz Patorski<sup>1, 5</sup>, Monika Frączek<sup>6</sup>, Maciej Kurpisz<sup>6</sup>, Małgorzata Piasecka<sup>1</sup>

### MORFOLOGIA PLEMNIKÓW A STATUS ICH CHROMATYNY U NIEPŁODNYCH MĘŻCZYŹN

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Histologii i Biologii Rozwoju, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, <sup>2</sup>Zakład Zdrowia Prokreacyjnego, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, <sup>3</sup>VitroLive Centrum Ginekologii i Leczenia Niepłodności w Szczecinie, <sup>4</sup>Oddział Urologii i Onkologii Urologicznej Samodzielnego Publicznego Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Szczecinie, <sup>5</sup>Klinika Ginekologii, Endokrynologii i Onkologii Ginekologicznej, SPSK-1, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, <sup>6</sup>Instytut Genetyki Człowieka w Poznaniu, Polska Akademia Nauk  
e-mail: jakubik\_joanna@wp.pl

Ponieważ morfologiczna ocena plemników i ocena statusu ich chromatyny wydaje się ważnym czynnikiem predykcyjnym dla sukcesu rozrodczego (Majzoub i wsp.: Arab J Urol. 2018, 16, 87–95), w obecnych badaniach podjęto próbę ujawnienia związku między strukturą plemników a dojrzałością ich chromatyny. Morfologię plemników analizowano na podstawie rozmazów wybarwionych metodą Papanicolau (WHO, 2010), z kolei nieprawidłowości strukturalne męskich komórek rozrodczych wraz z indeksem teratozoospermii (TZI, ang. *teratozoospermia index*) oceniano według opracowanego morfogramu. Poziom fragmentacji jądrowego DNA plemników zweryfikowano za pomocą testu HaloSperm ujawniającego liczbę komórek z DNA niewrażliwym na denaturację (SDF%, ang. *sperm DNA fragmentation*).

Szczegółowa analiza morfologiczna ujawniła, że mężczyźni niepłodni (n = 481) mieli istotnie mniej plemników morfologicznie prawidłowych, więcej wad główek, wstawek i witek plemników oraz komórek z resztkową cytoplazmą, a także wyższą wartość TZI w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami z normozoospermią (n = 403). SDF% był istotnie wyższy u mężczyzn niepłodnych (mediana: 24% vs. 14%). Mniejsza liczba badanych (19,42%) z niskim poziomem uszkodzenia plemnikowej chromatyny ( $\leq 15\%$  plemników z SDF) i większa liczba badanych (36,36%) z wysokim stopniem uszkodzenia chromatyny ( $>30\%$ ) występowała w grupie mężczyzn niepłodnych w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami z normozoospermią (odpowiednio: 58,52%; 4,44%). Ponadto mężczyźni niepłodni mieli niższy iloraz szans (OR, ang. odds ratio) na wystąpienie niskiego poziomu

uszkodzenia DNA plemników (OR: 0,17), a wyższy – na wystąpienie wysokiego stopnia uszkodzenia chromatyny (OR: 12,29). Wśród pacjentów z teratozoospermią mniej było osób (16,44%) z niskim uszkodzeniem chromatyny oraz istotnie więcej (38,81%) z wysokim stopniem uszkodzenia DNA w stosunku do mężczyzn z prawidłową morfologią plemników (odpowiednio: 56,96%; 5,70%). Podobnie mężczyźni z teratozoospermią mieli niższy iloraz szans (OR) na wystąpienie niskiego stopnia uszkodzenia DNA (OR: 0,15), a wyższy na wystąpienie wysokiego stopnia uszkodzenia chromatyny (OR: 10,50) w porównaniu z mężczyznami z prawidłową morfologią plemników. SDF korelowała ujemnie z odsetkiem plemników morfologicznie prawidłowych, natomiast dodatnio z TZI, odsetkiem wad główki, wstawki i wtki plemników, z odsetkiem plemników z wtką krótką i zagiętą oraz z odsetkiem plemników z resztkową cytoplazmą.

Uzyskane wyniki badań wskazują, że u mężczyzn niepełnych dochodzi do zwiększenia zarówno zaburzeń strukturalnych plemników, jak i nieprawidłowości ich chromatyny. Istnieje zależność między defektami morfologicznymi plemników a fragmentacją jądrowego DNA, co sugeruje, że w przypadku obniżających się parametrów morfologicznych plemników można spodziewać się obniżonej dojrzałości materiału genetycznego plemników. Ponadto badania sugerują, że szansa na wysoki poziom uszkodzenia chromatyny plemników zwiększa się 10–12-krotnie w przypadku niepłodności męskiej.

Finansowanie badań: Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie (projekt nr WNoZ 322-04/S/17/2018).

*Marek Janicki*

### **LECZNICTWO UZDROWISKOWE W ANDROLOGII JAKO LECZENIE WSPOMAGAJĄCE**

Sanatorium Uzdrowiskowe „Nauczyciel” Szczawnica  
e-mail: marek-janicki@wp.pl

Niepłodność należy rozpatrywać w kategorii partnerskiej. 60% niepłodności partnerskiej spowodowane jest czynnikiem męskim. Czynnikiem męski – niepłodność męska może mieć przyczynę: a) przedjądrową: chromosomowa, hormonalna, seksualna; b) jądrową: wrodzona, infekcyjna, naczyniowa, czynniki antyspermatogenne, immunologiczna, idiopatyczna; c) pozajądrową: zaporowa, wrogość najądrzy, infekcje gruczołów dodatkowych, immunologiczna.

Balneoklimatologia i medycyna fizykalna to dziedzina wiedzy medycznej korzystająca z naturalnych metod do leczenia, prewencji i rehabilitacji chorób przewlekłych. Metody balneologiczne wykorzystują do leczenia wody mineralne, gazy, peloidy, borowiny, muły, błota, czynniki klimatyczne oraz czynniki fizyczne. Stosowane są też inne podstawowe metody jak kinezyterapia, dieta,

fizykoterapia i farmakoterapia. Leczenie balneologiczne ma charakter kompleksowy. Klimatologia wykorzystuje do leczenia naturalne środowisko lecznicze. Krenoterapia to leczenie pitnymi wodami mineralnymi. Fizjoterapia dzieli się na kinezyterapię i fizykoterapię. Kinezyterapia jest to leczenie ruchem – gimnastyka na sali, powietrzu lub w wodzie. Fizykoterapia to zastosowanie do leczenia masażu ciała, temperatury cieplej lub zimnej, prądu, pola magnetycznego, laserów, akupunktury, elektroakupunktury oraz wodolecznictwa. Wodolecznictwo to hydroterapia (woda przemysłowa) i balneohydroterapia (woda lecznicza). Leczenie stosuje się w Uzdrowiskowych Zakładach Leczniczych.

W Polsce dostępne są następujące rodzaje wód leczniczych: chlorkowo-sodowe (solanki), wodorowęglanowe (z CO<sub>2</sub>), siarczkowo-siarkowodorowe, radoczystne, termalne (powyżej 20°C – cieplice). Do gazów leczniczych zalicza się: dwutlenek węgla, siarkowodor, radon, tlen, ozon. Stosuje się różnego rodzaju kąpiele – zabiegi wodne: kąpiele kinezyterapeutyczne, kąpiele wirowe, natryski, masaż podwodny, kąpiele perełkowe, wodolecznictwo specyficzne. Istotne jest działanie termiczne zabiegów wodnych. Temperatura wody 33–35°C odczuwana jest jako obojętna; chłodna – 20–27°C, letnia – 28–32°C, ciepła – 36–37°C, gorąca – 38–42°C. W andrologii wskazane jest stosowanie do kąpiele leczniczych wody chłodnej i letniej.

Peloidoterapia to zastosowanie torfu, mułu borowinowego, borowiny w postaci pasty, kąpiele, roztworów, okładów borowinowych. Zabiegi borowinowe w urologii, ginekologii, proktologii to tampony, nasiadówki, okłady częściowe, majtki borowinowe. Właściwości lecznicze borowiny to działanie: przeciwzapalne, ściągające, bakteriostatyczne bakteriobójcze, przekrwienne i regenerujące tkanki, hormonalne, ciepłe (minimalne).

*Piotr Jędrzejczak*

### **CZY ANALIZA NASIENIA LUB JEGO PREPARATYKA MOŻE POMÓC PAROM Z PORONIENIAMI NAWRACAJĄCYMI?**

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

Poronienia nawracające definiuje się jako utratę 2 lub więcej ciąży następujących po sobie przed ukończeniem 22. tygodnia ciąży. Przyjmuje się, że doświadcza tego ok. 5% kobiet w wieku rozrodczym, a odsetek ten zdecydowanie wzrasta po ukończeniu 35. roku życia. W związku z tym, że coraz więcej kobiet odkłada decyzję o zaiszczeniu w ciąży na późniejszy okres życia, należy przyjąć, że problem ten będzie coraz bardziej powszechny w naszej populacji. Nawracające poronienia są niezwykle stresujące dla pary. Często przyczyna pozostaje nieznana lub podłoże jest wieloczynnikowe. Stąd coraz większej wagi nabiera kwestia

precyzyjnej diagnostyki i skutecznego leczenia tego schorzenia. Dotychczas niewiele miejsca poświęcano na analizę partnera męskiego, poza badaniem kariotypu. Ostatnie doniesienia niosą pewne informacje dotyczące oceny niektórych parametrów nasienia pomocnych w diagnostyce. Dotyczy to szczególnie fragmentacji DNA plemników. Podnosi się również znaczenie właściwego stylu życia partnera i jego wpływ na zmniejszenie ryzyka nawracających poronień u partnerek. Podczas prezentacji omówione zostaną te zagadnienia, ze szczególnym uwzględnieniem znaczenia potencjału rozrodczego gamet męskich w możliwości redukcji poronień nawracających u partnerek.

Marzena Kamieniczna<sup>1</sup>, Monika Frączek<sup>1</sup>,  
Marta Budzińska<sup>1</sup>, Łukasz Wojnar<sup>2</sup>, Laura Grześkowiak<sup>3</sup>,  
Karolina Nowicka-Bauer<sup>1</sup>, Kamil Gill<sup>4</sup>,  
Małgorzata Piasecka<sup>4</sup>, Michał Kupś<sup>5,6</sup>, Anna Havrylyuk<sup>7</sup>,  
Józef Nakonechnyy<sup>8</sup>, Andrij Nakonechnyy<sup>9</sup>,  
Valentina Chopyak<sup>6</sup>, Maciej Kurpisz<sup>1</sup>

#### **PRZECIWCIAŁA PRZECIWPLEMNIKOWE A HIPERTERMIA JĄDER**

<sup>1</sup>Institut Genetyki Człowieka, Polska Akademia Nauk, Poznań,  
<sup>2</sup>Klinika Urologii i Urologii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, <sup>3</sup>Prywatna Lecznica Certus w Poznaniu, <sup>4</sup>Zakład Histologii i Biologii Rozwoju, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, <sup>5</sup>Oddział Urologii i Onkologii Urologicznej Samodzielnego Publicznego Wojewódzkiego Szpitala Zespólnego w Szczecinie, <sup>6</sup>VitroLive Centrum Ginekologii i Leczenia Niepłodności w Szczecinie, <sup>7</sup>Katedra Immunologii i Alergologii, Lwowski Narodowy Uniwersytet Medyczny, Ukraina, <sup>8</sup>Zakład Urologii, Lwowski Narodowy Uniwersytet Medyczny, Ukraina, <sup>9</sup>Katedra Chirurgii Dziecięcej, Lwowski Narodowy Uniwersytet Medyczny, Ukraina  
e-mail: marzena.kamieniczna@igcz.poznan.pl

Hipertemia może wywoływać stres oksydacyjny i nasilać odpowiedź immunologiczną. Oznaczanie przeciwciał przeciwplemnikowych (AsA, ang. *antisperm antibodies*) jest kluczowym badaniem w diagnostyce niepłodności na tle immunologicznym. Wiadomo, że pojawienie się AsA jest końcowym etapem złożonych reakcji immunologicznych. Z tego powodu badania dotyczące niepłodności o podłożu immunologicznym powinny być wykonywane w możliwie szerokim zakresie. Celem badań była identyfikacja korelacji pomiędzy występowaniem przeciwciał przeciwplemnikowych a parametrami stresu oksydacyjnego u mężczyzn narażonych na podwyższoną temperaturę jąder i/lub moszny.

Badani mężczyźni zostali podzieleni na 6 grup: niepłodni z żyłakami powrózka nasiennego (n = 53), niepłodni z przebyciem w dzieciństwie wnetrostwem (n = 23), zawodowi kierowcy (n = 22), niepłodni z niewyjaśnionych przyczyn (n = 20), niepłodni z przyczyn immunologicznych (n = 5), płodni jako kontrola (n = 15). Materiał badawczy stanowiły próbki nasienia. Pośredni test MAR (ang. *mixed antiglobulin reaction*) i metodę z wykorzystaniem cytometrii przepływowej zastosowano

do oznaczenia AsA w plazmie nasiennej. Dodatkowo użyto testu bezpośredniego MAR do badania AsA na powierzchni żywych plemników. Parametry stresu oksydacyjnego takie jak: całkowita pojemność antyoksydacyjna (TAC, ang. *total antioxidant capacity*), aktywność dysmutazy ponadtlenkowej (SOD, ang. *superoxide dismutase*), katalaza (CAT, ang. *catalase*), poziom dialdehydu malonowego (MDA, ang. *malondialdehyde*) były badane w plazmie nasiennej z wykorzystaniem czytnika spektrofotometrycznego.

Poziom przeciwciał przeciwplemnikowych oznaczonych testem MAR i testem z wykorzystaniem cytometru przepływowego był niski. Statystycznie wyższy odsetek przeciwciał przeciwplemnikowych zaobserwowano w klasach IgA i IgG w grupie zawodowych kierowców, w porównaniu z grupą mężczyzn płodnych. Zaobserwowano istotnie niższe wartości dla TAC u mężczyzn z niepłodnością immunologiczną w porównaniu z innymi badanymi grupami. Aktywność katalazy była istotnie wyższa u mężczyzn z grupy zawodowych kierowców w porównaniu z mężczyznami płodnymi. Wykazano liczne korelacje pomiędzy występowaniem przeciwciał przeciwplemnikowych a parametrami stresu oksydacyjnego (CAT i MDA).

Hipertemia nie wpływała istotnie znamienne na występowanie przeciwciał przeciwplemnikowych. W grupie mężczyzn z przebyciem w dzieciństwie wnetrostwem (kliniczna hipertemia) wzrost lokalnie występujących przeciwciał może być związany ze stresem oksydacyjnym w nasieniu.

Finansowanie badań: Narodowe Centrum Nauki (projekt nr 2015/19/B/NZ5/02241).

Marek Krakós

#### **METODY REKONSTRUKCJI NARZĄDÓW PŁCIOWYCH ZEWNĘTRZNYCH U PACJENTÓW Z ZABURZENIEM RÓŻNICOWANIA PŁCI**

Oddział Pediatrii Zabiegowej Ośrodka Pediatrycznego im. dr J. Korczaka w Łodzi  
e-mail: marek.krakos@gmail.com

Każdy noworodek z nieprawidłowymi zewnętrznymi narządami płciowymi wymaga pilnej diagnostyki w celu ustalenia, czy nie jest to objaw stanu bezpośredniego zagrożenia jego życia (np. wrodzony przerost nadnerczy z utratą soli). Następnym ważnym aspektem jest określenia płci, w jakiej dziecko będzie wychowywane, i zaplanowanie postępowania terapeutycznego.

Po dokonaniu wyboru płci zewnętrzne narządy moczowo-płciowe powinny być zrekonstruowane, tak aby zapewnić jak najlepszy rozwój psychoseksualny pacjenta. W przypadku dziewczynek należy wytworzyć wszystkie elementy: wargi sromowe większe, mniejsze, oddzielne ujście cewki moczowej i pochwy

oraz zredukować łechtaczkę. Odtworzenie męskich zewnętrznych narządów najczęściej polega wykonaniu zabiegu takiego jak w przypadku proksymalnej postaci spodziectwa. Wciąż dużym wyzwaniem pozostaje afalia (brak prącia), gdyż do chwili obecnej nie jesteśmy w stanie całkowicie wytworzyć sprawnie działającego prącia.

*Beata Kurowicka*

### **ŻYCIE W GORĄCU: CZY ZAWSZE SZKODZI FUNKCJOM ROZRODCZYM?**

Katedra Anatomii i Fizjologii Zwierząt, Wydział Biologii i Biotechnologii, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie  
e-mail: beata.kurowicka@uwm.edu.pl

Ogólnoustrojowa długotrwała ekspozycja na wysoką temperaturę otoczenia, w przeciwieństwie do krótkotrwałego stresu termicznego o dużym nasileniu, umożliwia pełny rozwój procesów adaptacyjnych organizmu (Assayag i wsp.: *Cell Stress Chaper.* 2010, 15, 651–664). W takiej sytuacji można się spodziewać sprawniejszej ochrony procesów reprodukcyjnych w porównaniu z oddziaływaniem wysokiej temperatury na gonady organizmu niezaadaptowanego. Jednakże niewiele badań poświęcono mechanizmom adaptacyjnym jąder samców w warunkach aklimacji do gorąca. Oceniając funkcje układu rozrodczego samców szczura aklimowanych do gorąca (34°C) po osiągnięciu dojrzałości płciowej oraz samców hodowanych w tej temperaturze od urodzenia (Kurowicka i wsp.: *Cell Physiol Biochem.* 2015, 35, 1729–1743; Kurowicka i wsp.: *Reprod Biol.* 2015, 15, 1–8; Kurowicka i wsp.: *Pol J Vet Sci.* 2016, 19, 379–386), stwierdziliśmy, że wysoka temperatura otoczenia w okresie neonatalnym zmienia aktywność wydzielniczą przysadki i gruczołu tarczowego szczurów. Jednocześnie zmiany stężenia hormonów gonadotropowych, prolaktyny i trijodotyroniny mogą być częściowo kompensowane zmianami ekspresji receptorów dla tych hormonów w jądrach oraz ekspresji i aktywności enzymów szlaku syntezy hormonów steroidowych. Prowadzi to do utrzymania prawie niezmiennego stężenia steroidów płciowych we krwi obwodowej. Prawidłowa regulacja produkcji hormonów steroidowych umożliwia również prawidłowy przebieg procesu spermatogenezy, a w konsekwencji utrzymanie prawidłowej liczebności plemników w ognie najądrza. Najwyraźniejszym skutkiem negatywnym działania gorąca, podczas kształtowania się układu rozrodczego samców szczura, jest rozrost gruczołów płciowych dodatkowych i zaburzenie aktywności ruchowej plemników.

Poddanie dorosłych samców szczura działaniu wysokiej temperatury otoczenia w dłuższym okresie choć nie zmienia zasadniczo stężenia hormonów gonadotropowych przysadki oraz prolaktyny, jak również stężenia steroidów płciowych w osoczu, to prowadzi do degeneracji części kanalików nasiennych i obniżenia liczby plemników w ognie najądrza.

Wyniki wskazują na znaczne możliwości adaptacyjne gonady samców we wczesnych okresach rozwoju układu rozrodczego, wspomaganym przystosowaniem metabolizmu oraz układu regulacji temperatury.

*Radosław Maksym<sup>1</sup>, Łukasz Konarski<sup>2</sup>, Dorota Partyka<sup>2</sup>, Michał Rabijewski<sup>1</sup>*

### **OPTIMALIZACJA TEMPERATURY SPERMATOGENEZY DLA POPRAWY PŁODNOŚCI**

<sup>1</sup>Zakład Zdrowia Prokreacyjnego, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa, <sup>2</sup>CoolTec sp. z o. o., Wrocław, Polska  
e-mail: radoslaw.maksym@cmkp.edu.pl

Rosnący udział niepłodnych par w społeczeństwie staje się nagłym problemem w krajach rozwiniętych. Czynniki męskiej niepłodności może dotyczyć do 8% populacji świata. Zaburzenia produkcji plemników u wielu mężczyzn wiążą się ze wzrostem temperatury jąder z powodu żyłaków, sposobu ubierania i stylu życia. Usytuowania jąder w worku mosznowym wraz z układem naczyń krwionośnych ma zapewnić temperaturę, która jest ok. 2°C niższa niż we wnętrzu ciała, wymaganą do prawidłowej spermatogenezy. Wzrost temperatury powoduje apoptozę i zaburzenia dojrzewania komórek spermatogenezy. Dotychczas podjęto wiele prób obniżania temperatury jąder. Chociaż początkowe wyniki tego podejścia były bardzo obiecujące, metody nie upowszechniły się ze względu na trudności w ich szerokim zastosowaniu. Prezentujemy wyniki dotychczas przeprowadzonych badań na ten temat oraz założenia dotyczące konstrukcji i badań efektywności innowacyjnego urządzenia, które w sposób kontrolowany pozwoli na stabilną optymalizację temperatury spermatogenezy. Urządzenie oparte jest na nowoczesnych rozwiązaniach technicznych, niedostępnych w przeszłości i może przyczynić się do poprawy płodności u mężczyzn, których jądra narażone są na wysoką temperaturę.

*Katarzyna Marchlewska*

### **NAJLEPSZA METODA OCENIAJĄCA ZDOLNOŚĆ PLEMNIKÓW DO ZAPŁODNIENIA**

Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
e-mail: katarzyna.marchlewska@umed.lodz.pl

Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia niepłodność diagnozuje się u pary, u której w ciągu 12 miesięcy regularnego współżycia płciowego, bez stosowania antykoncepcji, nie doszło do zapłodnienia. W szczególnych przypadkach diagnostykę rozpoczyna się wcześniej, przed upływem 12 miesięcy, np. jeśli występują dodatkowe zaburzenia, które mogą obniżyć płodność

kobiety lub mężczyzny, albo wiek kobiety jest powyżej 30 lat, a mężczyzny powyżej 35 lat, ze względu na ograniczony okres reprodukcyjny i ryzyko większej ilości zaburzeń płodności.

Diagnostyka przyczyn niepłodności pary powinna być prowadzona równocześnie u kobiety i mężczyzny. U mężczyzny pierwszym badaniem laboratoryjnym jest podstawowe badanie nasienia. Ma ono znaczenie przesiewowe i nie może być kluczowe dla rozpoznania niepłodności. Nawet stwierdzenie azoospermii (braku plemników w nasieniu) lub dużego stopnia oligozoospermii (koncentracja plemników <5 mln/mL) nie przesądza o stałej, nieuleczalnej niepłodności mężczyzny. Z kolei prawidłowy wynik podstawowego badania nasienia nie może być jedyną podstawą stwierdzenia prawidłowej płodności mężczyzny z niepłodnej pary. Wynik badania nasienia tylko ukierunkowuje dalsze działania diagnostyczne w celu wyjaśnienia przyczyn niepłodności pary i ewentualnego podjęcia leczenia przyczynowego.

Problemy z płodnością u mężczyzn mogą się wiązać z zaburzeniami czynności oraz jakości plemników. Z tego powodu po wykluczeniu przyczyny ze strony żeńskiego układu rozrodczego można rozważyć wykonanie innych badań u mężczyzny: m.in. badań czynnościowych plemników, jak test „swim up” oceniający zdolność migracyjną plemników, test z kwasem hialuronowym, ocenę integralności chromatyny plemnikowej i równowagi oksydoredukcyjnej nasienia, testy oceniające przyczyny immunologiczne na obecność przeciwciał przeciwplemnikowych w nasieniu, badań mikrobiologicznych, biochemicznych i molekularnych mających na celu wykrycie przyczyn infekcji, badań genetycznych, które mogą wyjaśnić przyczynę niepłodności i ułatwić decyzję co do dalszego postępowania.

*Andrzej Milewicz*

### **INSULINOOPORNOŚĆ A BEZPŁODNA PARA**

Karkonoska Szkoła Wyższa, Jelenia Góra, Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
e-mail: andrzej.milewicz@umed.wroc.pl

Jakkolwiek zarówno u otyłych kobiet, jak i u mężczyzn stwierdza się zaburzenia funkcji podwzgórza, gonad oraz wydzielania adipokin, to jednak zaburzenia te występują głównie w przypadku obecności insulinooporności. To zaburzenie wrażliwości tkanek na insulinę obserwowane jest jedynie w fenotypie otyłości brzusznej oraz metabolicznej z prawidłową masą ciała. Insulinooporność jest kluczem do kompleksu zaburzeń hormonalnych oraz płodności u kobiet z chorobą wielotorbielowatych jajników. Ponadto wykazano, że insulinooporność towarzysząca otyłości jest przyczyną wczesnych poronień u kobiet, jak również mniejszej efektywności technik wspomaganego rozrodu. W skrajnych przypadkach otyłości

zabiegi bariatryczne powodowały wzrost liczby ciąży u otyłych. W otyłości brzusznej u mężczyzn wykazano zmniejszenie objętości ejakulatu oraz jakości nasienia. Otyłość również istotnie wpływa ujemnie na seks u kobiet i mężczyzn. Lekiem z wyboru w terapii insulinooporności jest metformina, która istotnie wpływa na normalizację zaburzeń hormonalnych i metabolicznych oraz poronień u kobiet oraz na wzrost poziomu testosteronu i jakość nasienia u mężczyzn.

*Paweł Osemlak<sup>1</sup>, Konrad Miszczuk<sup>2</sup>,  
Grzegorz Jędrzejewski<sup>3</sup>, Paweł Nachulewicz<sup>1</sup>,  
Iwona Beń-Skowronek<sup>2</sup>, Andrzej Wieczorek<sup>3</sup>*

### **ODLEGŁE WYNIKI LECZENIA OPERACYJNEGO CHŁOPCÓW ZE SKRĘTEM JĄDRA – OCENA WYBRANYCH PARAMETRÓW IMMUNOLOGICZNYCH, HORMONALNYCH I CZYNNIKÓW WZROSTU**

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Chirurgii i Traumatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie, <sup>2</sup>Klinika Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej z Pracownią Endokrynologiczno-Metaboliczną, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie, <sup>3</sup>Zakład Radiologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie  
e-mail: posem1@poczta.onet.pl

Skręt jądra jest drugą pod względem częstości przyczyną stanów „ostrej moszny” w okresie rozwojowym po skręceniu przyczepka jądra. Stanowi potencjalne zagrożenie dla rozwoju cielesno-płciowego chłopców. Stąd też, celem pracy było określenie zagrożenia dla płodności chłopców wywołanego przez specyficzne przeciwciała indukowane skrętem jądra, określenie możliwych zaburzeń hormonalnych u chłopców operowanych z powodu skrętu jądra oraz ocena wybranych czynników wzrostowych w aspekcie przebytego skrętu jądra.

W latach 2012–2015 w Klinice Chirurgii i Traumatologii Dziecięcej operowano 80 chłopców z powodu skrętu jądra. Grupę badaną stanowiło 28 spośród nich poddanych minimum 1-roczonej obserwacji ambulatoryjnej. Oznaczono poziom przeciwciał przeciwko plemnikom i przeciwko komórkom Leydiga w surowicy krwi. Określono poziomy wybranych hormonów osi podwzgórza-przysadka-gonady oraz komórkowych czynników wzrostu. Grupę kontrolną stanowiło 12 chłopców z prawidłowym rozwojem płciowym, bez zaburzeń hormonalnych, którzy byli hospitalizowani w Klinice Chirurgii Dziecięcej. Pacjentów podzielono na 3 grupy wiekowe: przedpokwitaniową, wczesnego pokwitania i pokwitaniową.

Nie stwierdzono wytwarzania przeciwciał przeciwko plemnikom ani komórkom Leydiga u chłopców leczonych operacyjnie z powodu skrętu jądra. Poziom hormonu folikulotropowego jest wyższy w grupie przedpokwitaniowej niż w innych grupach wiekowych i w kontrolnej.

Poziom progesteronu jest wyższy w grupie pokwitaniowej niż w kontrolnej. Poziom insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1, ang. insulin-like growth factors 1) jest wyższy w grupie przedpokwitaniowej niż w kontrolnej. Tę samą zależność stwierdzono w przypadku białka 3 wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu (IGFBP-3, ang. insulin-like growth factor-binding protein 3).

Zagrożenie immunologiczne związane ze skrzyżowaniem jądra dla pacjentów w okresie rozwojowym nie zostało potwierdzone. Następstwa skrzyżowania jądra wymuszają zwiększoną funkcję wydzielniczą przysadki, co zapewnia prawidłową steroidogenezę jądrową. Leczenie operacyjne chłopców z powodu skrzyżowania jądra nie spowodowało zwiększenia wytwarzania czynników wzrostu naczyniowego w dłuższym okresie obserwacji.

Grzegorz Polak

### **ZASTOSOWANIE GONADOTROPIN U MĘŻCZYŹN Z HIPOGONADYZMEM HIPOGONADOTROPOWYM W WIEKU ROZRODCZYM**

I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii UM w Lublinie, Specjalistyczne Centrum Medyczne Ovum, Lublin  
e-mail: polakg@yahoo.com

Męski hipogonadyzm hipogonadotropowy, poprzez niedostateczną produkcję testosteronu oraz upośledzenie spermatogenezy, skutkuje zarówno licznymi zaburzeniami metabolicznymi, jak i niepłodnością. Suplementacja testosteronem stanowi pierwszorzętową terapię chłopców z wrodzonym hipogonadyzmem hipogonadotropowym w celu indukcji wirylizacji oraz prawidłowych funkcji seksualnych, jak również mężczyzn w wielu rozrodczym w celu profilaktyki niekorzystnych następstw niedoboru androgenów. W przypadku planów prokreacyjnych najbardziej fizjologiczną formą stymulacji produkcji plemników wydaje się być terapia gonadoliberyną (GnRH, ang. *gonadotropin-releasing hormone*), której skuteczność w przywróceniu spermatogenezy szacuje się na 75%. Z uwagi na niedogodności związane z podawaniem GnRH równie skuteczną alternatywą jest terapia gonadotropinami. Hormon folikulotropowy (FSH, ang. *follicle-stimulating hormone*) reguluje liczbę, dojrzewanie i funkcje komórek Sertoliego pobudzając pośrednio różnicowanie, mejozę i transformację spermatogonii do plemników. Hormon luteinizujący (LH, ang. *luteinizing hormone*) oddziałując na komórki Leydiga stymuluje produkcję testosteronu. Standardowa indukcja spermatogenezy polega na podawaniu preparatów gonadotropiny kosmówkowej (hCG, ang. *human chorionic gonadotropin*) (1000–5000 IU) w połączeniu z FSH (12,5–150 IU) lub menotropin (FSH i LH) w dawkach 75–150 IU 2–3-krotnie na tydzień. Pozytywne efekty leczenia obserwuje się zwykle po 3 miesiącach u mężczyzn z objętością jądra powyżej 4 ml, bez przebytego wnętrza.

Dalsze postępowanie jest uzależnione zarówno od uzyskanych parametrów nasienia, oceny płodności partnerki jak i stanowiska pary odnośnie technik wspomaganego rozrodu. W przypadku uzyskania ciąży, zaleca się kontynuację terapii gonadotropinami podczas pierwszego jej trymestru na wypadek poronienia. Rekomenduje się także krioprezerwację uzyskanego po leczeniu nasienia celem zabezpieczenia na przyszłość.

Elżbieta Poniedziałek-Czajkowska

### **CIAŻA PO IVF – SPOJRZENIE POŁOŻNIKA**

Katedra i Klinika Położnictwa i Perinatologii  
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie  
e-mail: elzbiatpc@yahoo.com

Ryzyko powikłań matczyńskich i noworodkowych w ciążach po zapłodnieniu pozaustrojowym (IVF, ang. *in vitro fertilization*) jest wyższe niż w przypadku ciąż spontanicznych (Talaulikar i wsp.: Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013, 170, 13–19). Może być to efektem samej techniki IVF (hormonalna stymulacja owulacji, manipulacje na gametach) (Mainigi i wsp.: Biol Reprod. 2014, 90, 1–9), ale przede wszystkim czynników matczyńskich odpowiedzialnych za ograniczenie płodności (wiek, schorzenia przewlekłe, przyczyna niepłodności) (Romundstad i wsp.: Lancet. 2008, 372, 737–743). Ciąża po IVF częściej kończy się w I trymestrze z powodu poronienia samoistnego lub z powodu jej ektopowego zagnieżdżenia. Ryzyko rozwoju stanu przedrzucawkowego, cukrzycy ciążowej oraz przedwczesnego oddzielenia łożyska jest także większe u ciężarnych po IVF. Przyczyn upatruje się w bardziej zaawansowanym wieku pacjentki, towarzyszących schorzeniach przewlekłych (otyłość, nadciśnienie) oraz nieprawidłowej implantacji trofoblastu (Talaulikar i wsp.: Obstet Gynecol Surv. 2012, 67, 566–583). Wielokrotnie częściej obserwuje się nieprawidłową implantację trofoblastu (łożysko przodujące, przyrośnięte, wrośnięte), która odpowiedzialna jest za wyższe ryzyko krwotoku śródporodowego (Romundstad i wsp.: Hum Reprod. 2006, 21, 2353–2358). Konsekwencją IVF jest także duża liczba ciąż mnogich i ich powikłań takich jak poród przedwczesny i niska masa urodzeniowa (Kulkarni i wsp.: N Engl J Med. 2013, 369, 2218–2225), które są także częstymi powikłaniami ciąż pojedynczych po IVF (Pandey i wsp.: Hum Reprod Update. 2012, 18, 485–503). Dane sugerują, że wyniki perinatalne w grupie ciąż mnogich po IVF są lepsze niż spontanicznych ciąż bliźniaczych (inne proporcje ciąż dwukosmówkowych do jednokosmówkowych), podczas gdy w przypadku ciąż pojedynczych – ciąża po IVF w porównaniu z ciążą spontaniczną jest obciążona większym ryzykiem powikłań (Talaulikar i wsp.: Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013, 170, 13–19). W prowadzeniu ciąży u kobiety po IVF należy zwrócić uwagę przede wszystkim na profilaktykę powikłań i wczesne ich rozpoznawanie. Odpowiednia

dieta, uwzględnienie suplementacji kwasem foliowym, witaminą D3, modyfikacja stylu życia (zaprzestanie palenia i spożywania alkoholu), stosowanie aspiryny jako zapobieganie preeklampsji pełnią istotną rolę, podobnie jak regularna ocena ultrasonograficzna anatomii i rozwoju płodu.

Weronika Ratajczak<sup>1</sup>, Kinga Walczakiewicz<sup>1</sup>,  
Katarzyna Grzesiak<sup>1</sup>, Aleksandra Rył<sup>2</sup>,  
Maria Laszczyńska<sup>1</sup>

## STAN ZAPALNY W ROZWOJU RAKA I ŁAGODNEGO ROZROSTU PROSTATY

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Histologii i Biologii Rozwoju, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, <sup>2</sup>Zakład Rehabilitacji Medycznej i Fizjoterapii Klinicznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie  
e-mail: veronica.ratajczak@gmail.com

Zarówno rak prostaty (PCa, ang. *prostate cancer*), jak i łagodny rozrost prostaty (BPH, ang. *benign prostatic hyperplasia*) są chorobami, na które ryzyko zachorowania wzrasta wraz z wiekiem. Globalnym problemem jest zapadalność mężczyzn na PCa, który stanowi jedną z głównych przyczyn zgonów z powodu nowotworów. Z kolei BPH jest powszechnie diagnozowaną chorobą wśród starzejących się mężczyzn – nawet u 50% męskiej populacji w wieku 50 lat występują objawy patologiczne związane z istnieniem BPH, a odsetek ten wzrasta aż do 80% u mężczyzn w wieku 80 lat (De Nunzio i wsp.: *Eur Urol.* 2011, 60, 106–117).

Łagodny rozrost prostaty oraz rak prostaty rozwijają się w różnych strefach gruczołu. Łagodny rozrost prostaty obejmuje głównie strefę przejściową i centralną, natomiast nowotwór formuje się w strefie obwodowej. Choć obie jednostki chorobowe mają różne podłoże molekularne i patogenetyczne, stwierdza się, że czynnikiem dla nich wspólnym jest stan zapalny (Krušlin i wsp.: *Front Oncol.* 2017, 7, 77; Gandaglia i wsp.: *Curr Opin Urol.* 2017, 27, 99–106).

W reakcjach immunohistochemicznych potwierdzono, że w bioptatach tkanek łagodnego rozrostu prostaty występują komórki układu immunologicznego. Zapalenie jest wówczas identyfikowane poprzez stwierdzenie znacznego napływu do gruczołu limfocytów T CD3<sup>+</sup> i CD4<sup>+</sup>, limfocytów B CD19<sup>+</sup> lub CD20<sup>+</sup>, makrofagów CD163<sup>+</sup>, jak i CD68<sup>+</sup> oraz komórek tucznych (Norström i wsp., *Oncotarget.* 2016, 7, 23581–23593). Komórki immunologiczne odpowiadają za wytworzenie środowiska zapalnego, a produkowane cytokiny są induktorami m.in. komórkowych czynników wzrostu, co prowadzi do rozwoju BPH (Steiner i wsp., *Lab Invest.* 2003, 83, 1131–1146; Bardan i wsp., *Clin Biochem.* 2014, 47, 909–915; Jiang i wsp.: *Med Sci Monit.* 2015, 21, 2976–2985; Ou i wsp., *Oncotarget.* 2017, 8, 59156–59164). Za przyczynę takiego stanu uznaje się infekcje mikrobiologiczne, zatrzymanie moczu, wpływ składników pokarmowych i hormonów,

ale także reakcję autoimmunologiczną (Robert i wsp.: *Prostate.* 2011, 71, 1701–179). Istnieje wiele prac łączących występowanie przewlekłego stanu zapalnego z patogeną i postępowaniem raka prostaty, co potwierdzono zarówno badaniami molekularnymi, jak i histologicznymi. Przy PCa oprócz udziału komórek układu immunologicznego dużą rolę przypisuje się czynnikom związanym ze stresem komórkowym. Reaktywne formy tlenu (ROS, ang. *reactive oxygen species*) oraz azotu (RNS, ang. *reactive nitrogen species*) są uznawane za epigenetyczne czynniki modyfikujące. Razem mogą prowadzić do wystąpienia uszkodzeń DNA, zmiany funkcji genów, zaburzeń procesu apoptozy, struktury białek i naprawy DNA. Ponadto mogą wzmacniać ekspresję cytokin i proliferację uszkodzonych komórek, co wiąże się z postępowaniem rozwoju nowotworu (Pace i wsp.: *Int Braz J Urol.* 2011, 37, 617–622; Sfanos i wsp.: *Nat Rev Urol.* 2018, 15, 11–24). Obecnie dużą uwagę zwraca się na udział mikroorganizmów w rozwoju nowotworu prostaty (Porter i wsp.: *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2018, 21, 345–354). Opisano również, że zaburzenia mikrobiomu ludzkiego m.in. mikroflory jelitowej mogą być jednym z czynników biorących udział w procesie nowotworzenia w gruczole krokowym (Golombos i wsp.: *Urology.* 2018, 111, 122–128).

Marta Skrodzka, Odunayo Kalejaiye, Amr Abdel Raheem, Amr Moubasher, Marco Capece, Sara McNeillis, Asif Muneer, Andrew N. Christopher, Giulio Garaffa, David J. Ralph

## ZABURZENIA SNU U PACJENTÓW Z ZABURZENIAMI EREKCJI

St. Peter's Andrology Centre and the Institute of Urology, University College London Hospitals, London, UK  
e-mail: martaskrodzka@gazeta.pl

Zespół obturacyjnych bezdechów sennych (OSA, ang. *obstructive sleep apnoea*) to zaburzenia oddychania charakteryzujące się epizodami niedotlenienia, zaburzeniami snu oraz sennością w ciągu dnia. Problemy te wynikają z powtarzających się epizodów upośledzenia drożności górnych dróg oddechowych. Dowiedziono, iż OSA występuje z nadciśnieniem tętniczym i chorobami sercowo-naczyniowymi. Sugeruje się, że OSA może inicjować i przyspieszać rozwój chorób sercowo-naczyniowych. Zaburzenia erekcji (ED, ang. *erectile dysfunction*) i OSA mają wiele czynników ryzyka i często współwystępują. Obserwuje się trend wzrostu zachorowalności na oba schorzenia. Szacuje się, że 10–69% mężczyzn z OSA ma zaburzenia erekcji (Campos-Juanatey i wsp.: *Asian J Androl.* 2017, 19: 303–310; Pastore i wsp.: *Int J Clin Pract.* 2014, 68, 995–1000; Husnu i wsp.: *Afr Health Sci.* 2015, 15, 171–179). Związek patogenetyczny pomiędzy tymi schorzeniami nie jest jednoznacznie wyjaśniony, domniema się jednak wieloczynnikowych zależności. Diagnoza OSA i ED daje nam możliwość modyfikacji



czynników ryzyka, zapobiegania chorobie sercowo-naczyniowej i jej komplikacjom. OSA może być schorzeniem niedodiagnozowanym w praktyce klinicznej.

Wykład przedstawia badania naszego ośrodka dotyczące występowania OSA u mężczyzn z zaburzeniami erekcji, analizuje patofizjologię, schorzenia towarzyszące i czynniki ryzyka tych chorób. Według naszego doświadczenia mężczyźni zgłaszający się do poradni andrologicznej z zaburzeniami erekcji mają zwiększone ryzyko niezdiagnozowanych zespołów bezdechów sennych i bezsenności. To może mieć poważne konsekwencje zdrowotne i może być związane z zagrożeniami podczas podróży i w pracy. Skrining tej populacji pod kątem zaburzeń snu jest uzasadniony i powinien być składową pakietu diagnostycznego mężczyzn z zaburzeniami erekcji.

Piotr Paweł Świniarski

### **ZABURZENIA EREKCJI – CO, ROBIĆ GDY VIAGRA NIE DZIAŁA**

Klinika Urologii Ogólnej i Onkologicznej, Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu  
e-mail: piotr.swiniarski@hotmail.com

Zaburzenia erekcji stanowią problem 15% mężczyzn, ale prawie każdy mężczyzna jest na nie narażony i może ich doświadczyć czasowo lub sytuacyjnie. Trudności w osiągnięciu wzwodu są pozytywnie skorelowane z wiekiem chorego: im starszy mężczyzna, tym większe ryzyko wystąpienia zaburzeń erekcji. Rewolucja w leczeniu chorych dokonała się wraz z wprowadzeniem na rynek małej niebieskiej tabletki. Viagra jest znana na całym świecie i każdy kolejny lek, mimo nowej nazwy i substancji czynnej, często jest określany przez pacjentów „kolejną Viagrą”.

Ale co zrobić, gdy cudowny lek nie działa? W pierwszej kolejności należy sprawdzić, czy pacjent przyjmuje właściwą dawkę leku, odpowiednio wcześniej, czy dochodzi w ogóle do sytuacji intymnej z partnerką oraz ile razy były podjęte próby współżycia. Warto także zebrać wywiad w kierunku wykluczenia psychogennego tła zaburzeń erekcji, a czynnik psychiczny pojawia się czasem jako przyczyna, prawie zawsze jako następstwo porażek w życiu seksualnym. Jeśli mimo wypełniania wszystkich zaleceń lekarskich pacjent nadal nie odpowiada na leczenie daną substancją czynną, to warto upewnić się, czy nie odpowiada także na pozostałe leki z grupy inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (iPDE5, ang. *phosphodiesterase type 5 inhibitor*). Brak odpowiedzi na maksymalne dawki sildenafilu, tadalafilu, wardenafilu i awanafilu, potwierdzony w co najmniej kilku-kilkunastu próbach z każdym lekiem, uprawnia nas do zastosowania bardziej agresywnego leczenia. Lekiem stosowanym miejscowo, tzn. docewkowo, na prącie lub w bezpośrednich wstrzyknięciach dojamistych, jest prostaglandyna E1 (PGE1, ang. *prostaglandin E1*), czyli alprostadil. Jako

lek wazoaktywny powoduje relaksację mięśni gładkich naczyń, a przez to zwiększenie ich światła i większy napływ krwi do prącia.

Rehabilitacja prącia przy pomocy fali uderzeniowej o niskiej intensywności (LiSWT, ang. *low-intensity shockwave therapy*) daje obiecujące efekty, chociaż wciąż zbieramy doświadczenie, by wyciągnąć końcowe wnioski o jej skuteczności. Pompa próżniowa daje bardzo dobre efekty u części chorych, pod warunkiem zastosowania szerokiego spektrum pierścieni, by dopasować odpowiednio siłę ucisku. W skrajnych zaburzeniach erekcji, gdy pacjent nie odpowiada na powyższe leczenie lub nie wyraża na nie zgody, stosuje się protezy ciała jamistych: półsztywne lub hydrauliczne (2- i 3-częściowe). Wszczepienie implantów daje pacjentowi pewność erekcji, jej sztywności i czasu trwania. Mimo że wzwód jest sztuczny, to wrażenia czuciowe, przyjemność i orgazm pozostaje bez zmian, a jeśli pacjent nie miał przerwanych dróg nasiennych (np. prostatektomia radykalna), to zachowuje także zdolność do ejakulacji.

Sylwia Szpak-Ulczok

### **HIPERPROLAKTYNEMIA U MĘŻCZYŹN – DIAGNOSTYKA I LECZENIE**

Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach  
e-mail: sylwia.ulczok@gmail.com

Hiperprolaktynemią u mężczyzn określa stężenie prolaktyny w surowicy  $>15 \mu\text{g/L}$ . Przyczyną łagodnej hiperprolaktynemii jest stres fizjologiczny i wysiłek fizyczny. Hiperprolaktynemia polekowa jest zwykle związana ze stężeniem prolaktyny  $25\text{--}100 \mu\text{g/L}$ , ale metoklopramid, risperidon i fenotiazyny mogą podwyższyć poziom prolaktyny  $>200 \mu\text{g/L}$ . Guz prolaktynowy (*prolactinoma*) jest częstą przyczyną hiperprolaktynemii. Klinicznymi objawami guza prolaktynowego są ucisk na skrzyżowanie wzrokowe i ograniczenie pola widzenia. Pacjenci mogą również wykazywać zmniejszone libido (Dabbous i Atkin: Arab J Urol. 2017, 16, 44–52).

Hiperprolaktynemia jest przyczyną niepłodności u 11% mężczyzn z oligospermią. Nadmiar prolaktyny hamuje pulsacyjne wydzielanie hormonu uwalniającego gonadotropiny, co powoduje obniżenie aktywności hormonu folikulotropowego i hormonu luteinizującego, a w konsekwencji testosteronu. Hiperprolaktynemia jest przyczyną zatrzymania spermatogenezy, upośledzonej ruchliwości i jakości plemników. Prowadzi to do wtórnego hipogonadyzmu i niepłodności. Hiperprolaktynemia wpływa również bezpośrednio na spermatogenezę i steroidogenezę poprzez receptory prolaktyny obecne w komórkach Sertoliego i Leydiga w jądrach, co prowadzi do hipogonadyzmu pierwotnego i bezpłodności.

Hiperprolaktynemia jest odwracalną przyczyną niepłodności u mężczyzn i dobrze się leczy agonistami

dopaminy (bromokryptyna i kabergolina). Rutynową ocenę stężenia prolaktyny należy przeprowadzać u mężczyzn z obniżonym libido, zaburzeniami wzdru, hipogonadyzmem, oligospermią lub azospermią, zaburzeniami ruchliwości plemników i obniżoną jakością nasienia.

Sylwia Szpak-Ulczok

### **HIPERPROLAKTYNEMIA U MĘŻCZYŹN – DIAGNOSTYKA I LECZENIE**

Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach  
e-mail: sylwia.ulczok@gmail.com

Hiperprolaktynemią u mężczyzn określa stężenie prolaktyny w surowicy  $>15 \mu\text{g/L}$ . Przyczyną łagodnej hiperprolaktynemii jest stres fizjologiczny i wysiłek fizyczny. Hiperprolaktynemia polekowa jest zwykle związana ze stężeniem prolaktyny 25–100  $\mu\text{g/L}$ , ale metoklopramid, risperidon i fenotiazyny mogą podwyższyć poziom prolaktyny  $>200 \mu\text{g/L}$ . Guz prolaktynowy (*prolactinoma*) jest częstą przyczyną hiperprolaktynemii. Klinicznymi objawami guza prolaktynowego są ucisk na skrzyżowanie wzrokowe i ograniczenie pola widzenia. Pacjenci mogą również wykazywać zmniejszone libido (Dabbous i Atkin: Arab J Urol. 2017, 16, 44–52).

Hiperprolaktynemia jest przyczyną niepłodności u 11% mężczyzn z oligospermią. Nadmiar prolaktyny hamuje pulsacyjne wydzielanie hormonu uwalniającego gonadotropiny, co powoduje obniżenie aktywności hormonu folikulotropowego i hormonu luteinizującego, a w konsekwencji testosteronu. Hiperprolaktynemia jest przyczyną zatrzymania spermatogenezy, upośledzonej ruchliwości i jakości plemników. Prowadzi to do wtórnego hipogonadyzmu i niepłodności. Hiperprolaktynemia wpływa również bezpośrednio na spermatogenezę i steroidogenezę poprzez receptory prolaktyny obecne w komórkach Sertoliego i Leydiga w jądrach, co prowadzi do hipogonadyzmu pierwotnego i bezpłodności.

Hiperprolaktynemia jest odwracalną przyczyną niepłodności u mężczyzn i dobrze się leczy agonistami dopaminy (bromokryptyna i kabergolina). Rutynową ocenę stężenia prolaktyny należy przeprowadzać u mężczyzn z obniżonym libido, zaburzeniami wzdru, hipogonadyzmem, oligospermią lub azospermią, zaburzeniami ruchliwości plemników i obniżoną jakością nasienia.

Joanna Tkaczuk-Włach<sup>1</sup>, Małgorzata Sobstyl<sup>1</sup>, Anna Pilewska-Kozak<sup>1</sup>, Anna Sobstyl<sup>3</sup>, Lechosław Putowski<sup>1</sup>, Marta Kankofer<sup>4</sup>, Grzegorz Jakiel<sup>2</sup>

### **ANALIZA AKTYWNOŚCI PEROKSYDAZY GLUTATIONOWEJ I SUBSTANCJI TBA REAKTYWNYCH W PLAZMIE NASIENIA**

### **W WARUNKACH NORMOZOOSPERMII I PATOLOGII NASIENIA**

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Ginekologii i Endokrynologii Ginekologicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, <sup>2</sup>I Klinika Położnictwa i Ginekologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa, <sup>3</sup>Koło Naukowe Studentów I Katedry i Kliniki Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie I Katedra I Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, <sup>4</sup>Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie  
e-mail: joannatwlach@gmail.com

Stres oksydacyjny jest jednym z głównych czynników upośledzających budowę morfologiczną i funkcję ludzkich plemników, m.in. ich zdolność do ruchu; czy proces fuzji z komórką jajową. Występuje, gdy produkcja reaktywnych form tlenu (RFT, ang. *reactive oxygen species*) osiąga punkt krytyczny. Zaburzenie balansu RFT i antyoksydantów uniemożliwia właściwą obronę organizmu przy użyciu mechanizmów antyoksydacyjnych zlokalizowanych w plemnikach i plazmie nasienia.

W pracy badano aktywność enzymu antyoksydacyjnego peroksydazy glutationowej GSH-Px (ang. *glutathione peroxidase*) oraz reaktywna cząsteczka kwasu tiobarbiturowego (TBARS, ang. *thiobarbituric acid reactive substance*) reaktywnej w plazmie nasienia w warunkach normozoospermii i patologii nasienia. Badaniami objęto 69 mężczyzn leczących się z powodu niepłodności męskiej od ponad 1 roku przy braku stwierdzenia czynnika żeńskiego. Badanych podzielono na dwie grupy: WHO(+) z normozoospermią, w której znalazło się 26 mężczyzn, oraz WHO(-) z nieprawidłowymi parametrami seminologicznymi, do której zakwalifikowano 43 mężczyzn.

Porównując grupy WHO(+) i WHO(-), stwierdzono istotnie statystycznie wyższą aktywność peroksydazy glutationowej w plazmie nasienia u mężczyzn z nieprawidłowymi parametrami nasienia. W badaniach stwierdzono również wyższe wartości poziomu TBARS, które mimo to nie były istotne statystycznie. Stwierdzono istotną statystycznie dodatnią korelację między aktywnością peroksydazy glutationowej w plazmie (GSH-Px-Plz) a poziomem TBARS w plazmie (TBARS-Plz) w grupie WHO(+) oraz brak dodatniej korelacji w grupie WHO(-). Powyższe dane sugerują związek między zaburzeniem równowagi oksydoredukcyjnej a niektórymi przypadkami niepłodności męskiej.

Artur Wdowiak

### **BADANIA NASIENIA W PRAKTYCE TERAPII NIEPŁODNOŚCI MAŁŻEŃSKIEJ**

Pracownia Technik Diagnostycznych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie  
e-mail: wdowiakartur@gmail.com

Badanie nasienia wg kryteriów WHO 2010 jest pierwszym krokiem do oceny męskiej płodności. Analiza

nasienia stanowi nieodłączną część minimum diagnostycznego w terapii niepłodności. Ocena parametrów nasienia służy do wyboru metody leczenia niepłodności. Standardowe badanie nasienia nie jest jednak w stanie ocenić w pełni zdolności plemnika do zapłodnienia. Rozwój nowych technik diagnostycznych stworzył obecnie szansę badania również innych właściwości nasienia. Poza analizą nasienia wg WHO 2010 można badać: stres oksydacyjny, fragmentację DNA oraz zdolność wiązania z kwasem hialuronowym.

Dotychczasowe doniesienia naukowe na temat innych badań nasienia i ich związku z szansą uzyskania ciąży dotyczą przede wszystkim procedury zapłodnienia pozaustrojowego, co sprawia, że trudno je jednoznacznie interpretować w przypadku starań naturalnych. Prezentowane wyniki badań nie są też spójne.

Spermogram oraz inne badania nasienia dają podstawę do prowadzenia procesu terapeutycznego u pary z problemami prokreacyjnymi. Wybór terapii niepłodności powinien uwzględniać jednak nie tylko kwestię czynnika męskiego, ale także potencjał reprodukcyjny kobiety.

*Andrzej Paweł Wieczorek*

### **ANDROLOGIA WYZWANIEM DLA TECHNIK OBRAZOWANIA I RADIOLOGÓW**

Zakład Radiologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie  
e-mail: rtg@dsk.lublin.pl

Niepłodność staje się dziś problemem społecznym i demograficznym dla współczesnych społeczeństw. Z tego też względu problematyce tej towarzyszy coraz większe zainteresowanie klinicystów, a także przedstawicieli szeroko pojętej diagnostyki laboratoryjnej, endokrynologicznej i obrazowej. Złożoność zagadnienia niepłodności męskiej wymaga oceny struktury narządów takich jak moszna, gruczoł krokowy, pęcherzyki nasienne, nasieniowody w oparciu o techniki ultrasonografii w skali szarości, z użyciem badań Dopplerowskich, ale także z użyciem opcji elastograficznych i kontrastowych. Coraz większa dostępność do rezonansu magnetycznego pozwala dziś wykorzystywać tę technikę nie tylko do badania centralnego układu nerwowego u pacjentów z nieprawidłowościami endokrynologicznymi w zakresie wydzielania hormonów gonadotropowych, np. oceny przysadki, ale także do badań zawartości worka moshowego czy też oceny gruczołu krokowego. Wspomniane techniki pozwalają wnieść bardzo wiele cennych informacji dotyczących szeroko pojętych złożonych zagadnień andrologicznych. Zastosowanie wspomnianych metod wymaga od klinicysty znajomości ich wydolności, tak aby dostarczyły one informacji morfologicznych i korelacji z nieprawidłowościami nasienia czy też z danymi klinicznymi wynikającymi z wywiadu czy badania klinicznego.

*Henryk Wiktor<sup>1</sup>, Gustaw Chołubek<sup>2</sup>, Krzysztof Wiktor<sup>2</sup>, Grzegorz Bakalczuk<sup>1</sup>, Piotr Błażukiewicz<sup>1</sup>, Artur Wdowiak<sup>2</sup>*

### **ŁOŻYSKO WRASTAJĄCE – NARASTAJĄCY PROBLEM WE WSPÓŁCZESNYM POŁOŻNICTWIE**

<sup>1</sup>Zakład Położnictwa, Ginekologii i Pielęgniarstwa Położniczo-Ginekologicznego Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, <sup>2</sup>Pracownia Techniki Diagnostycznych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie  
e-mail: wiktorenryk@wp.pl

Łożysko wrastające należy nadal do stanów niosących wysokie ryzyko masywnego krwotoku okołoporodowego oraz wysokie ryzyko zachorowalności i śmiertelności zarówno matki, jak i dziecka. W ostatnich latach zaobserwowano zwiększenie częstości występowania łożyska wrastającego do około 1/500 porodów oraz zwiększenie częstości okołoporodowego wycięcia macicy z powodu łożyska wrastającego do około 78% i zmniejszenie częstości okołoporodowego wycięcia macicy z powodu atonii macicy do około 12% (Xiao-Yu Pan i wsp.: Chinese Medical Journal. 2015, 128, 2189–2193). Główne czynniki ryzyka łożyska wrastającego to: przebyte uprzednio cięcie cesarskie, łożysko przodujące, wiek matki powyżej 35 lat i operacje związane z naruszeniem ciągłości macicy.

Postępowanie w przypadkach łożyska wrastającego nadal należy do największych wyzwań we współczesnym położnictwie. Kluczową rolę w postępowaniu medycznym odgrywa prenatalne ustalenie rozpoznania i wcześniejsze zaplanowanie postępowania medycznego w interdyscyplinarnym zespole. W ustaleniu rozpoznania największą przydatność osiągnęły: ultrasonografia (największą wartość predykcyjną posiada 3D power Doppler) i rezonans magnetyczny.

Obecnie nadal dyskutowane są trzy sposoby postępowania: wycięcie naruszonych tkanek macicy wraz z łożyskiem i odtworzenie anatomii macicy, wycięcie macicy wraz z łożyskiem, pozostawienie łożyska in situ. Istotnie ograniczone powikłań postępowania operacyjnego osiągnięto w następstwie przedoperacyjnego wprowadzania cewników z balonem do tętnic i sondowania moczowodów.

*Jan Karol Wolski*

### **ZABEZPIECZENIE PŁODNOŚCI U MĘŻCZYZN PRZED WDROŻENIEM TERAPII ONKOLOGICZNYCH**

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

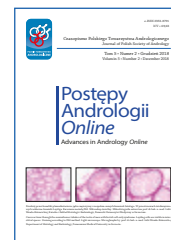
Od dawna znany jest negatywny wpływ nowotworów na płodność osobniczą. Sam proces chorobowy może uszkodzić przejściowo lub trwale gonadę, drogi nasienne, prącie, ośrodkowy układ nerwowy (przysadkę). Terapia

zabiegowa – orchidektomia – pozbawia komórek generatywnych; chirurgia prącia – wiąże się z zaburzeniem sprawnej depozycji plemników w pochwie lub impotencja, chirurgia szyi pęcherza – powoduje wytrysk wsteczny. Chemioterapia i radioterapia powodują zniszczenie komórek generatywnych, często nieodwracalne. Mimo że sam problem utraty płodności wiąże się przede wszystkim z nowotworami jąder, które stanowią zaledwie 1% wszystkich nowotworów złośliwych, to z uwagi na fakt, że to najczęstsze nowotwory złośliwe w grupie 15–35-latków, są sztandarowym przykładem wpływu choroby i terapii onkologicznej na płodność. Jednak każda choroba onkologiczna ma negatywny wpływ na płodność. Możliwość udanej kriokonserwacji męskich komórek generatywnych oraz użycia ich do rozrodu wspomaganego medycznie znane są od 1949 roku. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego stwierdzają

konieczność informowania każdego pacjenta onkologicznego w okresie prokreacyjnym o możliwościach protekcji płodności. Dyrektywa 2004/23/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z 31 marca 2004 w sprawie ustalenia norm jakości i bezpiecznego oddawania, pobierania, testowania, przetwarzania, konserwowania, przechowywania i dystrybucji tkanek i komórek ludzkich precyzyjnie określa warunki zabezpieczenia płodności u chorych onkologicznych. Procedura powinna być wszczęta przed rozpoczęciem terapii przeciwnowotworowej. Krioprotekcja dotyczy nasienia, fragmentów gonady pozyskanych w czasie biopsji lub całego jądra. Przechowywanie w temperaturze ciekłego azotu nie uszkadza komórek generatywnych. Sama idea zabezpieczenia płodności u mężczyzn przed wdrożeniem terapii onkologicznych daje szansę po wyleczeniu na ojcostwo u takich chorych i na powrót do normalności.



Journal of Polish Society of Andrology  
**Advances in Andrology Online**  
<http://www.postepyandrologii.pl>



## SYMPOSIUM OF SCIENTIFIC TRAINING OF THE POLISH SOCIETY OF ANDROLOGY – 20<sup>th</sup> DAY OF ANDROLOGY AND 6<sup>th</sup> SCIENTIFIC AND TRAINING CONFERENCE ON INNOVATIVE TECHNOLOGIES IN MEDICINE – DAYS OF THREE CULTURES

Lublin, 26–27.10.2018; [www.pta2018.pl](http://www.pta2018.pl)

DOI: 10.26404/PAO\_2353-8791.2018.05

### Report

On October 26–27, 2018, in the Center for the Meeting of Cultures in Lublin, the jubilee Conference – 20<sup>th</sup> Andrological Day organized jointly by the Polish Andrological Society (PTA) and the International Scientific Society for the Support and Development of Medical Technology (ISSSDMT). The practical side of organizing this event was taken by the Cumulus Agency in cooperation with the Organizing Committee of the Symposium headed by MD PhD Szymon Bakalczuk and MD PhD Artur Wdowiak and the Scientific Committee chaired by prof. Jolanta Słowikowska-Hilczer.

The meeting was preceded on October 25 by a test exam in clinical andrology, organized for the second time by the PTA. 19 medical doctors participated in it, of which 17 obtained a positive result and received the PTA Certificate in clinical andrology.

The scientific part of the Conference began with a greeting given by the PTA President prof. Jolanta Słowikowska-Hilczer, President of the ISSSDMT MD PhD Artur Wdowiak and the Chairman of the Organizational Committee of MD PhD Szymon Bakalczuk.

Society Award named by Prof. Michał Bokinić for The Young Polish Scientist in Andrology for 2017 received PhD Aleksandra Rył from Pomeranian Medical University in Szczecin. The laureate presented the awarded work in a short presentation.

The first lecture was given by prof. Zbigniew Izdebski from the Department of Biomedical Fundamentals of Development and Sexology, University of Warsaw and the Department of Humanization of Medicine and Sexology, University of Zielona Góra on sexual health of men in Poland.

In the academics sessions lectures were conducted by foreign guests: prof. Gerhard Van der Horst and prof. Stefan Du Plessis from Republic of South Africa, prof. Birute Žilajtiene from Lithuania, PhD Hiva Alipour and PhD Fereshteh Dardmeh from Denmark and Dr. Thomas Tang from Ireland. In addition, lectures were given by many outstanding experts in the field from Poland. The subject concerned issues related to male fertility, the influence of endocrine disorders on the activity of the male reproductive system, the possibilities of urological treatments in erectile dysfunction and many others. Discussed were also diagnostic methods and therapeutic options in infertility. The representatives of basic sciences presented the results of the latest research related to the physiology and pathology of the male reproductive system. The session of short scientific presentations was also very popular. In the ISSSDMT session issues related to pregnancy problems after *in vitro* fertilization were discussed.

The meeting ended with thanks to the lecturers, participants, organizers and sponsors of the Conference and the invitation of the PTA President for the Polish Andrological Society Conference in 2019, which will take place in Łódź.

## Abstracts of lectures

Hiva Alipour<sup>1</sup>, Fereshteh Dardmeh<sup>1</sup>,  
Ole B. Christiansen<sup>2</sup>, N. Jørgensen<sup>3</sup>, C. Hnida<sup>2</sup>,  
Hans Ingolf Nielsen<sup>1</sup>, G. Van Der Horst<sup>4</sup>

### IMPROVED CONVENTIONAL AND FUNCTIONAL SEMINAL PARAMETERS AFTER SHORT VERSUS LONG EJACULATION ABSTINENCE

<sup>1</sup>Aalborg University, Department of health science and technology, Aalborg, Denmark, <sup>2</sup>Aalborg University Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Fertility unit, Aalborg, Denmark, <sup>3</sup>Rigshospitalet, University Department of Growth and Reproduction and International Center for Research and Research Training in Endocrine Disruption of Male Reproduction and Child Health, Copenhagen, Denmark, <sup>4</sup>University of the Western Cape, Department of Medical Biosciences, Capetown, South Africa  
e-mail: Hiva@hst.aau.dk

The ejaculatory abstinence (EA) period can greatly affect sperm quality. However, the optimal EA period before delivering samples for semen analysis or infertility treatment is still a topic of debate. Previous studies on the influence of different abstinence times on sperm quality in populations with sub-optimal sperm quality have provided controversial results. Therefore, this study assessed the effects of short (two hours) versus long (4–7 days) ejaculatory abstinence periods on sperm quality parameters including sperm concentration and counts, motility and detailed kinematic parameters, morphology and DNA fragmentation in normozoospermic men. Metabolomic profiles of the seminal plasma were also investigated to provide a possible insight into the mechanisms underlying the observed differences. The results demonstrated lower volume, sperm concentration and sperm number in total ejaculate, but significantly increased percentages of progressive and rapid-velocity sperm, with a lower percentage of DNA fragmented sperm in samples obtained after two hours versus 4–7 days of abstinence. Metabolomic profiling of the samples using nuclear magnetic resonance spectroscopy demonstrated higher absolute amounts of pyruvate and taurine per spermatozoa in ejaculates collected after the shorter abstinence time, which may be considered as an underlying mechanism behind the better motility observed in the second ejaculates. Despite the lower volume, concentration and total sperm number in ejaculates collected after short abstinence, the higher percentages of spermatozoa with better motility and lower DNA damage can, in theory, increase the possibility of selecting higher quality sperm for procedures not requiring many sperm (IVF – *in vitro* fertilization, ICSI – intracytoplasmic sperm injection). Procedures such as intrauterine inseminations which require a higher number of motile spermatozoa may also possibly benefit from using the second ejaculate, or pooling of two consecutive ejaculates to improve fertilization rates. The lower levels of DNA fragmentation in the second sample could also result in reduced risk of miscarriage after IVF/ICSI.

Leszek Bergier

### REFERENCE VALUES FOR SERUM TOTAL TESTOSTERONE

Diagnostyka sp z o.o., Kraków  
e-mail: leszek.bergier@gmail.com

Total testosterone reference values depend strongly on the measurement method. The variety of methods used results in multiple reference ranges, commonly known as “normal values”.

Methods used for TT assessment: 1) reference method – mass spectrometry, preceded by extraction, gas or liquid chromatography, 2) direct immunochemical methods – used in most laboratories due to their simplicity and short TAT.

The quality of TT assessment is based on analytical parameters of the method used: specificity, sensitivity and precision. MS is more precise than direct methods, as defined by lower coefficient of variation (CV): 6% vs 15–20%, respectively. Immunochemical methods tend to show high CV especially for samples with low or high TT concentrations and may be subjected to interference of heterophilic antibodies. The choice of the method should be based on the profile of patients tended by the provider and multiple factors on the side of the laboratory: technology available, experience of the personnel and economical determinants.

No matter that each laboratory is encouraged to establish its own reference ranges, in practice it is not possible and hence lab reports display “normal values” provided by test reagents producer. TT concentrations are expressed in the following units: ng/mL, ng/dL and nmol/L. The most commonly seen reference values range is between 240 ng/dL and 1100 ng/dL.

Marta Budzinska<sup>1</sup>, Monika Fraczek<sup>1</sup>,  
Marzena Kamieniczna<sup>1</sup>, Lukasz Wojnar<sup>2</sup>,  
Laura Grzeskowiak<sup>3</sup>, Kamil Gill<sup>4</sup>, Malgorzata Piasecka<sup>4</sup>,  
Michal Kups<sup>5,6</sup>, Anna Havrylyuk<sup>7</sup>, Jozef Nakonechnyy<sup>8</sup>,  
Andrij Nakonechnyy<sup>9</sup>, Valentina Chopyak<sup>7</sup>,  
Maciej Kurpisz<sup>1</sup>

### CORRELATION OF SELECTED MARKERS OF SPERM APOPTOSIS AND OXIDATIVE STRESS PARAMETERS WITH SEMEN QUALITY IN MEN EXPOSED TO GENITAL HEAT STRESS

<sup>1</sup>Institute of Human Genetics, Polish Academy of Sciences, Poznan, <sup>2</sup>Clinic of Urology and Oncological Urology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, <sup>3</sup>Certus Private Hospital, Poznan, Poland, <sup>4</sup>Department of Histology and Developmental Biology, Pomeranian Medical University, Szczecin, <sup>5</sup>Department and Clinic Urology and Urological Oncology, Pomeranian Medical University, Szczecin, <sup>6</sup>VitroLive Fertility Clinic, Szczecin, Poland, <sup>7</sup>Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Clinical Immunology and Allergology, Lviv, Ukraine, <sup>8</sup>Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Urology, Lviv, Ukraine, <sup>9</sup>Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Pediatric Surgery, Lviv, Ukraine  
e-mail: monika.fraczek@igcz.poznan.pl

In order to verify the molecular pathomechanism by which scrotal hyperthermia can compromise the fertilizing potential of human germ cells, some selected markers of sperm apoptosis and necrosis (mitochondrial transmembrane potential, membrane integrity, phosphatidylserine translocation, lipid membrane asymmetry, DNA fragmentation) and oxidative stress parameters (total antioxidant capacity, activity of superoxide dismutase and catalase, malondialdehyde concentration, production of sperm mitochondrial superoxide anion) in semen of men exposed to thermogenic factors were determined. The research was conducted in a group of 84 men at reproductive age. The studied male cohort was classified into one of the four following study groups: 1) professional drivers (n = 23), 2) infertile men with cryptorchidism in childhood (n = 15), 3) infertile men with varicocele (n = 34), and 4) fertile individuals as control group (n = 12). A strong deterioration in routine sperm parameters was found in men exposed to both clinical and environmental thermogenic factors; and this effect was the strongest in the group with cryptorchidism. A significant increase in the population of necrotic sperm was observed in all the studied groups compared to the fertile control group. Analysis of subcellular sperm parameters has revealed an increase in the expression of all the classic markers of early and late apoptosis in the group of infertile men with cryptorchidism. In addition, in this group positive correlations of the percentage of sperm with sperm membrane asymmetry with progressive motility and viability were observed. In the group of occupational drivers, the activity of superoxide dismutase was positively correlated with progressive motility. As for the group of infertile men with varicocele, negative correlations of sperm with DNA fragmentation and progressive motility as well as total antioxidant capacity were observed. Both clinical and environmental genital heat stress leads to the strong deterioration of semen quality. The obtained results indicated the possibility of harmful influence of the thermogenic factor on the subcellular structures of male gametes as a result of the joint action of oxidative stress and apoptosis, and the pattern of these changes may be characteristic for particular pathological groups.

The study was financed by National Science Centre, Poland (Grant No 2015/19/B/NZ5/02241).

Fereshteh Dardmeh<sup>1</sup>, Hiva Alipour<sup>1</sup>,  
Hans Ingolf Nielsen<sup>1</sup>, Sten Rasmussen<sup>2,3</sup>,  
Erik Brandsborg<sup>4</sup>, Lasse Sommer Mikkelsen<sup>4</sup>,  
Parisa Gazerani<sup>1</sup>

### CHRONIC PAIN, OBESITY AND MALE FERTILITY POTENTIAL – THE DISREGARDED TRIANGLE

<sup>1</sup>Biomedicine Group, Department of Health Science and Technology, Aalborg University, Denmark, <sup>2</sup>Department of clinical medicine, The faculty of Medicine, Aalborg University Hospital, Aalborg, Denmark, <sup>3</sup>Department of Orthopedic Surgery, Aalborg University Hospital, Aalborg, Denmark, <sup>4</sup>Bifodan A/S, Hundested, Denmark

e-mail: fedaa@hst.aau.dk

Obesity is known to increase the risk of developing musculoskeletal pain and negatively affecting the male hormonal balance and fertility potential. However, very limited is known about the coexisting condition of obesity, pain, and infertility, and further investigations are crucial to offer better patient treatment strategies. This study aimed at finding the possible effects of separate and co-existing conditions of obesity and chronic pain on male fertility potential, while assessing the ability of the *Lactobacillus rhamnosus* PB01 probiotic supplementation as a novel strategy to reverse the negative effects of the mentioned complications. This project comprised of human (observational) and animal (interventional) phases. In the human phase, sperm concentration, motility and kinematic parameters, DNA fragmentation and morphology were assessed by computer aided semen analysis (CASA) and correlated to pressure pain thresholds (PPT) measured by a handheld algometer in pre-defined points in chronic pain patients and pain-free healthy matched controls. The animal phase was performed on normal weight and diet-induced obesity (DIO) male mice models, randomly divided into two equal sub-groups receiving a single daily dose ( $1 \times 10^9$  CFU) of *L. rhamnosus* (test group) or physiological saline (control group) and the same diet for 4 weeks. Sensitivity to mechanical stimulation was assessed by an electronic Von Frey device every two weeks. Serum total antioxidant capacity (TAC), reproductive hormone levels, and lipid profiles were assessed by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). Results of the human phase demonstrated that PPT values were generally lower in the overweight chronic pain patient-group compared to the respective control groups, however insignificant. Slim men with chronic musculoskeletal pain demonstrated a significantly lower percentage of progressively motile sperm and insignificantly lower concentration, lower normal morphology, and higher DNA fragmentation levels. The overweight chronic pain group had a tendency towards a lower concentration and percentage of progressively motile sperm and significantly lower kinematic parameters (VCL – curvilinear velocity, STR – straightness and WOB – wobble) compared to the overweight control groups. In the animal phase, the DIO group demonstrated a clear reduction in several kinematic parameters (VCL, VSL – straight-line velocity, average VAP – path velocity, STR and LIN – linearity) including the percentage of progressive motile sperm, which were reversed proportionally in the DIO probiotics supplemented group. Collectively, the results demonstrated the negative effect of chronic pain and obesity on the male fertility potential. Additionally, the oral supplementation of *L. rhamnosus* can be suggested as a potential innovative approach for the management of weight and nociception, while also positively affecting the male fertility potential, especially in cases of obesity.

Stefan S du Plessis

## TO ABSTAIN OR NOT TO ABSTAIN, THAT IS THE QUESTION

Division of medical Physiology, Stellenbosch University, Tygerberg, Republic of South Africa  
e-mail: ssdp@sun.ac.za

Disparities in ejaculatory abstinence durations as suggested by various regulatory bodies (e.g. ESHRE, NAFA, WHO) have resulted in a growing concern as to what the most suitable period of ejaculatory abstinence for collecting of an optimal semen sample ought to be (Ayad et al.: *Int J Fertil Steril.* 2018, 11, 238–246). Several studies have been undertaken to examine the relationship between the length of sexual abstinence and semen characteristics. Not all studies, however, have come to the same conclusions. The aim of this presentation is twofold: 1) provide a brief overview of the existing literature pertaining to the influence of ejaculatory abstinence on semen quality and 2) highlight findings from personal research projects related to short ejaculatory abstinence periods.

The weighted evidence from the literature suggests that the decline in semen volume and sperm concentration with shorter abstinence periods is accompanied by a substantial improvement in sperm quality (Ayad et al.: *Int J Fertil Steril.* 2018; 11, 238-246).

From the results of a number of our prospective studies it is evident that abstinence periods as short as a single day led to improved sperm viability and decreased DNA fragmentation, which was accompanied by a reduction in reactive oxygen species (Agarwal et al.: *Urology.* 2016, 94, 102–110; Mayorga-Torres et al.: *Reprod Biol Endocrinol.* 2015, 13, 47).

Comparing the effect of only 4 hours of ejaculatory abstinence to a period of 4 days furthermore showed a significant increase in total and progressive motility, as well as kinematic parameters (Ayad et al.: *Middle East Fertil Soc J.* 2018, 23, 37–43). These findings will be further explained at the hand of the differences observed in accessory sex gland secretions and changes in seminal plasma protein profiles.

In conclusion, considering all data, shortening of the abstinence period may be beneficial to sperm quality and it is therefore recommend that the current guidelines regarding the prescribed abstinence period should be revisited.

Michal Ďuračka, Dušan Straka, Kristína Krajňáková, Eva Tvrďá

## RELATIONSHIPS AMONGST REACTIVE OXYGEN SPECIES, RESTRICTION ENZYMES AND DNA FRAGMENTATION IN SPERM

Department of Animal Physiology, Faculty of Biotechnology and Food Sciences, Slovak University of Agriculture in Nitra, Slovakia  
e-mail: michaelduracka@gmail.com

Reactive oxygen species (ROS) are considered to be the main reason for DNA fragmentation in sperm. Recent research confirms the presence of restriction enzymes in seminal plasma. Therefore, the aim of our correlation study was to determine DNA fragmentation in human sperm in relation to ROS concentration and activity of restriction enzymes (DNase I, topoisomerase IIB). Analyses were carried out at initial time (control group), after 2 and 24 hours of incubation at 37°C. Ten semen samples were collected from healthy donors. Sperm DNA fragmentation was assessed using the Halosperm® kit (HalotechDNA, Spain). The activity of enzymes was measured by commercial ELISA kit (Thermo Fisher Scientific Inc.). The obtained results were statistically evaluated by one-way ANOVA with Dunnett's test and Pearson correlation in GraphPad Prism. After 2 hours, the ROS quantity increased significantly ( $p < 0.05$ ) and with an even higher significance level ( $p < 0.001$ ) following 24 hours. Similarly, sperm DNA fragmentation increased after 2 hours significantly ( $p < 0.05$ ) and after 24 hours with a significance level of  $p < 0.001$ . The activity of both enzymes was nearly stable throughout the experiment. The correlation analysis showed a weak correlation ( $r = 0.317$ ) between DNA fragmentation and ROS quantity after 2 hours. Surprisingly, the correlation between DNA fragmentation and enzymes was moderate ( $r_{\text{DNase I}} = 0.691$ ;  $r_{\text{Topoisomerase IIB}} = 0.668$ ). Inversely, the results observed after 24 hours between DNA fragmentation and ROS showed a strong correlation ( $r = 0.715$ ). On the other hand, after 24 hours, the correlation between DNA fragmentation and enzymes was weak ( $r_{\text{DNase I}} = 0.345^*$ ;  $r_{\text{Topoisomerase IIB}} = 0.342$ ). Overall, the present study showed that both ROS and restriction enzymes, are responsible for sperm DNA fragmentation. In the first 2 hours, the restriction enzymes revealed to have the prevalent effect on DNA fragmentation. After 24 hours, oxidative stress prevailed in relation to DNA fragmentation. Our study suggests to remove and replace seminal plasma during cryopreservation process due to the harmful effect of restriction enzymes on sperm DNA integrity. This research was supported by the APVV-15-0544 and KEGA 009SPU-4/2018 grants as well as by the CeRA Team of Excellence.

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

## THE ROLE OF NOTCH SIGNALING PATHWAY IN MALE GONAD

Department of Endocrinology, Institute of Zoology and Biomedical Research, Jagiellonian University in Kraków  
e-mail: anna.hejmej@uj.edu.pl

In the mammalian testis hormonal signaling and local cell-cell communication interact with each other, forming a complex network whose proper functioning is crucial for



testicular tissue homeostasis and spermatogenesis. Local cell–cell interactions include direct contact-dependent pathway, called Notch signaling pathway. Activation of this pathway is induced by binding of membrane Notch receptors with membrane ligands (Jagged, JAG and Delta-like, DLL) present on neighboring cells. It was shown that experimental disturbances of Notch signaling adversely affected spermatogenesis (Murta et al.: PLoS One 2014, 9: e113365; Garcia et al.: Development. 2014, 141, 4468–4478). In addition, altered activity of Notch signaling was associated with male fertility disorders in both animals and humans (Hayashi et al.: J Androl. 2001, 22, 999–1011; Sahin et al.: Fertil Steril. 2005, 83, 86–94).

During fetal development Notch pathway regulates proliferation and differentiation of Leydig cells and spermatogonial stem cells (Barsoum and Yao: J Androl. 2010, 3, 11–15; Garcia and Hofmann: Cell Cycle. 2013, 12, 2538–2545). In adult testis the role of this pathway is still not fully characterized. Recently, it was demonstrated that the production of glial-derived neurotrophic factor (GDNF), crucial for spermatogonial stem cells proliferation and self-renewal, is controlled by Notch signaling pathway in Sertoli cells (Garcia et al.: Stem Cells Dev. 2017, 26, 585–598).

The results of our recent study indicate that Notch pathway is involved in the control of androgen receptor expression in rodent Sertoli cells. Blockade of Notch pathway activity (using pharmaceutical inhibitor DAPT or silencing of *Rbpj* gene, that encodes protein necessary for Notch pathway activity) led to increased expression of nuclear androgen receptor (AR) and membrane androgen receptor (Zrt- and Irt-like protein 9, ZIP9) in mouse Sertoli cell line TM4. Changes in androgen receptors expression were followed by increased expression of androgen-dependent genes encoding blood-testis barrier proteins, claudins (*Cldn5* and *Cldn11*) and increased 3',5'-cyclic adenosine monophosphate (cAMP) level. To sum up, disturbed Notch signaling in seminiferous epithelium may affect androgen signaling and androgen-regulated functions of Sertoli cells.

Supported by National Science Centre (MINIATURA 1; 2017/01/X/NZ4/00285) and a grant K/DSC/004649.

Stanisław Horák

### THE QUALITY OF SPERMATOZOON AND QUALITY OF PREGNANCY

I Chair and Clinical Division of Gynecology, Obstetrics and Gynecological Oncology of the Silesian Medical University, Bytom  
e-mail: horak@poczta.fm

The course and result of pregnancy depends on many factors, most important of which is the quality of gametes. The classic spermogram abnormalities such as sperm

concentration, motility and morphology are usually an obstacle to the very process of joining a sperm with an oocyte. This problem has been resolved, though not fully, for 27 years by technics of intracytoplasmic sperm injection. The further development of an embryo and a fetus depends on the genetic material supplied by spermatozoon, similarly as in the case of natural conception.

The impact of exo- and endogenous factors on the quality of the genetic material contained in the spermatozoon such as the age of male, his health, medication, habits and lifestyle on the course and result of pregnancy is presented. The most significant of them seems to be the age, because in elder males the intensification of DNA fragmentation and higher level of DNA adducts in spermatozoa is stated. Sperm DNA fragmentation is assessed using flow cytometry (TUNEL – terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end labeling i SCSA –sperm chromatin structure assay) as well as light microscopy (comet assay and SCD – sperm chromatin dispersion test). The DNA adducts level in sperm is most often assayed by <sup>32</sup>P-postlabeling method.

Having a limited influence on the natural procreation, one should think about the choice of the most suitable spermatozoon in terms of the genetic material involved performing the assisted reproduction procedures. Some tests are performed using the correlation of DNA quality of the sperm with its characteristics which may be examined intravitaly. The most important of them are discussed, such as microscopically selected sperm intracytoplasmic injection (IMSI), sperm preselected using hyaluronic acid binding and its intracytoplasmic injection (PICSI), using sperm after hypoosmotic swelling (HOS) and magnetic-activated cell sorting (MACS).

Zbigniew Izdebski

### SEXUAL HEALTH OF MEN IN POLAND

Department of Biomedical Fundamentals of Development and Sexology, University of Warsaw, Department of Humanization of Medicine and Sexology, University of Zielona Gora  
e-mail: z.izdebski@ips.uz.zgora.pl

The presentation will be based on the results of the author's research on "Sexuality of Poles 2017" carried out on a nationwide sample of n = 2,500 at the age of 18+ (men was 1196). The subject of the analysis were men who have begun regular sexual life. For 48% of respondents, sex played an important role in their lives, while for men aged 50+ the response rate was 27%.

More than a half (55%) of respondents are satisfied with their sexual life, however, over the years, the frequency of sexual contact decreases. In comparison with 1997, the percentage was 86%, while in 2017 – 76%. 48% of respondents indicated difficulties during sexual intercourse. For 21% of men, the cause of problems was fatigue and stress. The fear of unwanted pregnancy concerned

13% of respondents. The illness and a malaise was a cause for 9% of men, also 9% of respondents indicated an intoxication of the partner. However, 16% of respondents showed fear that will not be able to have sex.

The average age of the occurrence of difficulties in the sexual life of men was 46 years. In the group of men having problems 10% were looking for help. Most indications related to information searching via Internet (32%). 69% of the surveyed men declared a positive attitude towards drugs to improve sexual performance.

Over the years the fear of HIV (human immunodeficiency virus) infection has decreased clearly in Poland. Currently, this concerns 5% of respondents. At the same time, only 7% have ever made the HIV testing. Regarding the preventive medical examination of the prostate, more than a half (52%) of men aged 50+ do not carry out of these examinations.

Furthermore, there will be discussed the issues related to the forms of sexual activity and risky sexual behaviours of men.

*Grzegorz Jakiel*

### **OXIDATIVE STRESS AS THE NEW MARKER IN DIAGNOSIS OF MALE INFERTILITY**

First Department of Obstetrics and Gynecology, Centre of Postgraduate Medical Education, Warsaw  
e-mail: grzegorz.jakiel1@o2.pl

Despite the new WHO semen norms, established in 2010 year and based on Cooper et al. (Int J Androl. 2002, 25, 306–311; Hum Reprod Update. 2010, 16, 231–245) study, classical routine semen analysis has limited predictive value for individual fertility. The publications of Ombelet et al. in the 1990s (Int J Androl. 1997, 20, 367–772; Hum Reprod. 1997, 12, 987–993) demonstrated the difference between the average parameters in the group of fertile and subfertile males, but the ranges in both groups are almost the same. This finding demonstrated in several paper and also in clinical practice is a reason for looking for new parameters which would better predict the fertility of individual. First step in this type of research is an answer to a question what is faulty in routine semen analysis. It is believed that routine semen analysis is poorly correlated with stability of the genome and condition of DNA structure. In consequence, some new laboratory tests were introduced to the daily practice. Most important of them is sperm DNA fragmentation test. Sperm DNA fragmentation can be resulted from apoptosis, high level of the caspases and a direct effect of reactive oxygen species. The new data published last couple of years established that almost 80% of human DNA sperm fragmentation is caused by reactive oxygen species (ROS). As it is already known, a small level of ROS is needed for appropriate sperm function but a high level gives the pathological changes and

affects sperm function as well as embryo development. The consequence is infertility and early pregnancy loss. The main reason of high ROS production seems to be inflammation and varicocele.

*Stawomir Jakima1, Barbara Darewicz2*

### **SEXUAL AND RELATIONAL PROBLEMS OF UNCONSUMMATED REALATIONSHIPS**

<sup>1</sup>Private medical practice, Warsaw, <sup>2</sup>Department of Urology, Medical University of Białystok  
s.jakima@wp.pl

Unconsummated marriage/relationship has been rarely described in medical literature. However, the problems regards about 4% of partners, and is observed more often in the Middle East, Sub-Saharan Africa, Turkey, Pakistan and India (Özdemir i wsp.: J Sex Marital Ther. 2008, 34, 268–279). Despite the will of both partners to have a sexual intercourse it is impossible for them to have vaginal sex. Female reason is mostly vaginismus (80%). Male reasons are: erectile disorders, premature ejaculation or delayed ejaculation. Fear is also a significant problem. (Zargooshi J. Unconsummated marriage: clarification of aetiology; treatment with intracorporeal injection. BJU Int. 2000, 86, 75–79). Despite the impossibility of penetration over the course of years the relation between the partners is satisfactory (measured by cooperation, understanding, compassion). Few publications can be found about men in unconsummated relationships (Gindin et al.: J Sex Marital Ther. 2002, 28, 85–99).

*Joanna Jakubik<sup>1</sup>, Kamil Gill<sup>1</sup>, Aleksandra Rosiak<sup>1, 3</sup>, Michał Kupś<sup>1, 3, 4</sup>, Rafał Kurzawa<sup>2, 3</sup>, Łukasz Patorski<sup>1, 5</sup>, Monika Frączek<sup>6</sup>, Maciej Kurpisz<sup>6</sup>, Małgorzata Piasecka<sup>1</sup>*

### **SPERM MORPHOLOGY AND SPERM CHROMATIN STATUS IN INFERTILE MEN**

<sup>1</sup>Department of Histology and Developmental Biology, Pomeranian Medical University in Szczecin, <sup>2</sup>Department of Procreative Health, Pomeranian Medical University in Szczecin, <sup>3</sup>VitroLive Fertility Clinic in Szczecin, Poland, <sup>4</sup>Department of Urology and Oncological Urology, Regional Specialist Hospital in Szczecin, <sup>5</sup>Department of Gynecology, Endocrinology and Gynecological Oncology, SPSK-1, Pomeranian Medical University in Szczecin, <sup>6</sup>Institute of Human Genetics in Poznan, Polish Academy of Sciences  
email: jakubik\_joanna@wp.pl

Because morphological sperm evaluation and assessment of their chromatin status seems to be an important predictor of reproductive success (Majzoub et al.: Arab J Urol. 2018, 16, 87–95), current research attempts to reveal the relationship between sperm structure and their chromatin maturity. Sperm morphology was analyzed on the basis of Papanicolau-stained smear (WHO, 2010), while structural abnormalities of male

reproductive cells and teratozoospermia index (TZI) were evaluated according to the developed morphogram. The male gametes were processed to define level of DNA fragmentation (SDF%) using sperm chromatin dispersion test (HaloSperm test).

Infertile men (n = 481) showed significantly lower morphology and more defects of sperm heads, midpieces, tails and more cells with residual cytoplasm, as well as a higher value TZI vs. healthy volunteers with normozoospermia (n = 403). SDF% was significantly higher in infertile men (median: 24% vs. 14%). The lower proportion of men (19.42%) with low SDF level ( $\leq 15\%$  sperm cells with SDF) and higher incidence of men (36.36%) with high SDF level ( $>30\%$ ) was found in infertile men vs. healthy volunteers (respectively: 58.52%, 4.44%). Moreover, infertile men had significantly lower odds ratios (ORs) for having low SDF level (OR: 0.17) and higher ORs for showing high SDF level (OR: 12.29). Lower proportion of men with low SDF level (16.44%) and higher incidence of men with high SDF level (38.81%) was found in men with teratozoospermia vs. healthy volunteers (respectively: 56.96%, 5.70%). Similarly, men with teratozoospermia had a lower ORs for having low SDF level (OR: 0.15), and higher ORs for showing high SDF level (OR: 10.50) compared to men with normal sperm morphology. Sperm nuclear DNA damage was significantly negatively correlated to sperm morphology but positively correlated to TZI, percentage of head, insert and tail defects, with the percentage of sperm with short and bent tail and with the percentage of sperm with residual cytoplasm.

Male infertility was shown to have a negative impact on sperm morphology and chromatin maturity. There is a relationship between sperm morphological defects and sperm nuclear DNA fragmentation, which suggests that reduced sperm morphology can be accompanied by chromatin damage. Moreover, research suggests that the chance of a high level of sperm chromatin damage increases 10-12 times in infertile men.

The study was supported by Pomeranian Medical University in Szczecin (project No. WNoZ-322-04/S/2016, FSN-322-5/2016).

*Marek Janicki*

### **HEALTH ENGINEERING IN ANDROLOGY AS A SUPPORT TREATMENT**

Spa Sanatorium „Nauczyciel” Szczawnica  
e-mail: marek-janicki@wp.pl

Infertility should be considered in the partner category. 60% of partner infertility is due to the male factor. Male factor – male infertility may have a reason: a) pre-testicular: chromosomal, hormonal, and sexual; b) testicular: congenital, infectious, vascular, antispermatogenic, immunological, idiopathic; c) extra-nuclear: obstructive,

hostility of the epididymis, infections of the additional glands, immunological.

Balneoclimatology and physical medicine is a branch of medical knowledge that uses natural methods to treat, prevent and rehabilitate chronic diseases. Balneological methods use for treatment mineral water, gases, peloids, muds, slits, climatic factors and physical factors. Other basic methods are also used, such as kinesitherapy, diet, physical therapy and pharmacotherapy. Balneological treatment is comprehensive. Climatology uses for treatment natural healing environment. Krenotherapy is treatment based on drinking mineral water. Physiotherapy is divided into kinesitherapy and physical therapy. Kinesitherapy is a movement treatment- gymnastics in the gym, outdoors or in the water. Physical therapy uses as treatment body massage, hot or cold temperature, electricity, magnetic field, lasers, acupuncture, electroacupuncture and hydrotherapy. Water cure is hydrotherapy (industrial water) and balneohydroterapia (healing water is used). The treatment is used in Health Resorts.

Types of curative waters occurring in Poland: chloride-sodium (brine), bicarbonate (with CO<sub>2</sub>), sulphide-sulphydric, radium, thermal (above 20°C – hot springs). Curative gases: carbon dioxide, hydrogen sulphide, radon, oxygen, ozone. Various types of baths are used – water treatments: kinesitherapy baths, whirlpool baths, showers, underwater massage, pearl baths, specific hydrotherapy. The thermal effect of water treatments is important. The water temperature of 33–35°C is felt as neutral; tepid – 20–27°C, lukewarm – 28–32°C, warm – 36–37°C, hot – 38–42°C. In Andrology, it is advisable to use cold and lukewarm water for therapeutic baths.

Peloidotherapy is the use of peat or mud in the form of a paste, baths, solutions, peat packs. Mud treatments in urology, gynecology, proctology have a form of tampons, hip-baths, partial polutice, mud pants. The therapeutic effect of the mud is anti-inflammatory, astringent, bacteriostatic and bactericidal, hyperemic and regenerating tissues, hormonal, thermal (minimal).

*Piotr Jędrzejczak*

### **CAN SPERM ANALYSIS OR ITS PREPARATION HELP COUPLES WITH RECURRENT MISCARRIAGE?**

Division of Infertility and Reproductive Endocrinology, Faculty of Medicine I, Poznan University of Medical Sciences, Poznan  
e-mail: piotrjedrzejczak@gmail.com

Recurrent miscarriage is defined as the loss of two or more consecutive pregnancies before the 22<sup>nd</sup> week of pregnancy. It is assumed that approximately 5% of women at reproductive age experience this, and this percentage increases significantly after the age of 35. In view of the fact that more and more women postpone the decision to become pregnant later in life, it should be assumed that

this problem will be more common in our population. Recurrent miscarriages are extremely stressful for the couple. Often the reason remains unknown or difficult to discover, therefore, the issue of precise diagnostics and effective treatment of this disease is becoming important. So far, little space has been devoted to the analysis of the male partner, in addition to the karyotype. Recent reports provide some information on the evaluation of some semen parameters helpful in diagnosis. This is especially true for fragmentation of sperm DNA. The importance of a proper lifestyle of a partner is also raised to reduce the risk of recurrent miscarriages in female partners. During the presentation, these issues will be discussed, with particular emphasis on the importance of reproductive potential of male gametes in the possibility of reducing recurrent miscarriage.

*Marzena Kamieniczna<sup>1</sup>, Monika Fraczek<sup>1</sup>,  
Marta Budzinska<sup>1</sup>, Lukasz Wojnar<sup>2</sup>, Laura Grzeskowiak<sup>3</sup>,  
Karolina Nowicka-Bauer<sup>1</sup>, Kamil Gill<sup>4</sup>,  
Malgorzata Piasecka<sup>4</sup>, Michal Kups<sup>5, 6</sup>, AnnaHavrylyuk<sup>7</sup>,  
Jozef Nakonechnyy<sup>8</sup>, Andrij Nakonechnyy<sup>9</sup>,  
Valentina Chopyak<sup>7</sup>, Maciej Kurpisz<sup>1</sup>*

#### **ANTISPERM ANTIBODIES AND TESTICULAR HYPERTHERMIA**

<sup>1</sup>Institute of Human Genetics, Polish Academy of Sciences, Poznan,

<sup>2</sup>Clinic of Urology and Oncological Urology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, <sup>3</sup>Certus Private Hospital, Poznan,

<sup>4</sup>Department of Histology and Developmental Biology, Pomeranian Medical University, Szczecin, <sup>5</sup>Department and Clinic Urology and Urological Oncology, Pomeranian Medical University, Szczecin,

<sup>6</sup>VitroLive Fertility Clinic, Szczecin, <sup>7</sup>Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Clinical Immunology and Allergology, Lviv, <sup>8</sup>Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Urology, Lviv, <sup>9</sup>Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Pediatric Surgery, Lviv, Ukraine

e-mail: marzena.kamieniczna@igcz.poznan.pl

Extended testicular/scrotal hyperthermia may induce oxidative stress response and may trigger the immune-based reactions. The assessment of antisperm antibodies (AsA) is an essential tool for the diagnosis of male immunological infertility, however, AsA formation can be the end point of complex immunological reactions. Therefore, immune-based "male factor" infertility should be considered in a broad context. The aim of this study was to find a correlation between AsA and oxidative stress response in men exposed to elevated testicular/scrotal temperature.

The studied male cohort was classified into the following groups: infertile patients with varicocele (n = 53), infertile patients with cryptorchidism (n = 23), professional drivers (n = 22), men with idiopathic infertility (n = 20), males with immunological infertility (n = 5) and fertile individuals as control group (n = 15). The indirect MAR test and flow cytometry were used for the detection

of AsA in seminal plasma. Additionally, direct MAR test was used for the detection of AsA on the surface of live spermatozoa. The oxidative stress parameters such as total antioxidant capacity (TAC), superoxide dismutase (SOD), and catalase (CAT) activities and malondialdehyde level (MDA) were measured in seminal plasma using spectrophotometry.

The low AsA incidence in MAR test as well as in flow cytometry have been found. The percentage of AsA in flow cytometry analysis was found to be increased in the group of professional drivers compared to fertile men, and these differences were statistically significant for IgA and IgG immunoglobulin classes. The TAC values were significantly lower in men with immunological infertility compared to other tested groups. As for CAT activity the statistically significant difference between professional drivers and fertile men has also been found. Numerous correlations between AsA incidence and oxidative stress parameters (CAT and MDA) have been found.

Based on the results obtained, it can be concluded that hyperthermia does not significantly increase the AsA incidence. However, in the group of males with past cryptorchidism (clinical hyperthermia), an increase in local AsA levels can be related to persistent oxidative stress in semen.

The study was financed by National Science Centre, Poland (Grant No 2015/19/B/NZ5/02241).

*Marek Krakós*

#### **METHODS OF EXTERNAL GENITALIA RECONSTRUCTION IN PATIENTS WITH DISORDERS OF SEX DEVELOPMENT**

Pediatric Department of the Pediatric Treatment Center Dr. J. Korczak in Łódź

e-mail: marek.krakos@gmail.com

Every newborn with abnormal external genitals requires an urgent diagnosis in order to determine whether this is a symptom of a state which is an immediate life threat, e.g.: congenital adrenal hyperplasia with salt loss. The next important aspect is determining the gender in which the child will be brought up and then planning therapeutic treatment.

After selecting the gender, the external genitourinary organs should be reconstructed to ensure the best possible psychosexual development of the patient. In the case of girls, all elements should be made: the outer and inner labia, the separate orifice of the urethra and vagina, and the clitoris should be reduced. The reconstruction of the male external organs most often consists in performing a procedure such as the proximal form of hypospadias. Afaia (the lack of penis) is still a big challenge because to this day we are not able to create a completely effective penis.

*Beata Kurowicka*

### **LIFE IN HEAT: DOES IT ALWAYS IMPAIR THE REPRODUCTIVE FUNCTION**

Department of Anatomy and Physiology of Animals, Faculty of Biology and Biotechnology, University of Warmia and Mazury in Olsztyn  
e-mail: beata.kurowicka@uwm.edu.pl

The organism's long-term exposure to high ambient temperature, as opposed to short-term high-intensity thermal stress, allows for the full development of the body's adaptation processes (Assayag et al.: Cell Stress Chaper. 2010, 15, 651–664). As such, you can expect better protection of reproductive function compared to the effects of heat stress applied to non-adopted gonads. However, few studies tackle the adaptation mechanisms of male testes under heat acclimation conditions. Evaluating the functions of the male reproductive system of rats heat-acclimated (34°C) after puberty and neonatal heat-acclimated rats (Kurowicka et al.: Cell Physiol Biochem. 2015, 35, 1729–1743; Kurowicka et al.: Reprod Biol. 2015, 15, 1–8; Kurowicka et al.: Pol J Vet Sci. 2016, 19, 379–386) we have found that a high ambient temperature during the neonatal period changes rats' pituitary (LH, FSH and prolactin) and thyroid secretory activities. Changes in the receptor expression for these hormones in the testicles and the expression and activity of the steroid hormones' synthesis pathway might partially compensate the hormonal changes, as we have found almost unchanged concentrations of sex steroids in peripheral blood. An adequate concentration of steroid hormones led to undisturbed spermatogenesis, and consequently maintained unchanged cauda epididymis sperm count. The only negative effect of the heat acclimation, during the development of the reproductive system of male rats was the enlargement of additional sexual glands and impaired curvilinear movement of sperm.

Long lasting exposure of adult male rats to high ambient temperature, although it did not substantially alter the concentration of pituitary gonadotrophic hormones and prolactin, as well as the plasma concentrations of sex steroids, it led to partial degeneration of the testicular seminal epithelium and the reduction of cauda epididymis sperm count.

These results indicate significant adaptability of male gonads in the early stages of development of the reproductive system, aided by the adaptation of metabolism and temperature regulatory system.

*Radosław Maksym<sup>1</sup>, Łukasz Konarski<sup>2</sup>, Dorota Partyka<sup>2</sup>, Michał Rabijewski<sup>1</sup>*

### **FERTILITY IMPROVEMENT BY OPTIMIZATION OF SPERMATOGENESIS TEMPERATURE**

<sup>1</sup>Department of Procreative Health, Centre of Postgraduate Medical Education, Warsaw, <sup>2</sup>CoolTec LLC, Wrocław, Polska  
e-mail: radoslaw.maksym@cmk.edu.pl

The fraction of couples with infertility has rapidly increased in developed countries. Male infertility affects up to 8% of men's population worldwide. Impaired production of sperm could be the result of long-lasting overheating of the testicles, caused by varicoele, wearing tight-fitting underwear and the lifestyle. The outer position of the scrotum is necessary to maintain the spermatogenesis temperature approx. 2°C lower, than the temperature of the interior of the body. Elevated temperature can cause apoptosis of spermatogonia and sperm maturation impairment. Many attempts have been made to decrease testicular temperature for fertility improvement so far. Promising early results of those studies did not cause break-through in treatment and many obstacles that were met to implement cooling to therapy. We present results of recent studies, as well as, assumptions that were made to construct and perform an effectiveness trial of a novel device. The prototype of the device will allow constant optimization of spermatogenesis temperature. It is based on innovative technical solutions, that were not available in the past, and could contribute to improvement of infertility treatment of specific groups of males with testicle overheating.

*Katarzyna Marchlewska*

### **THE BEST METHOD FOR ASSESSING SPERM FERTILIZING ABILITY**

Department of Endocrinology of Fertility, Department of Andrology and Endocrinology of Fertility, Medical University of Lodz  
e-mail: katarzyna.marchlewska@umed.lodz.pl

According to the World Health Organization definition, infertility is diagnosed in a couple who did not get pregnant within 12 months of regular sexual intercourse without using contraception. In special cases, diagnosis begins earlier, before 12 months, for example if there are additional disorders that may lower the fertility of a woman or a man, or the age of a woman is above 30 years, and men over 35 years of age, due to limited reproductive period and a risk of increased incidence of fertility disorders.

Diagnostics of the causes of infertility should be carried out simultaneously in a woman and a man. In men, the first laboratory test is the basic examination of the semen. It has a screening significance and cannot be crucial for the diagnosis of infertility. Even the finding of azoospermia (lack of sperm in semen) or a high degree of oligozoospermia (concentration of sperm <5 million/mL) does not determine the permanent, incurable infertility of a man. In turn, the correct result of basic semen analysis cannot be the only basis to determine a male fertility potential. The result of sperm analysis only directs further diagnostic activities to explain the causes of infertility and possible treatment.

Fertility problems in men may be associated with impaired function and quality of sperm. For this reason,

after excluding the female factor of infertility, one can consider performing other tests in a man, among others: functional tests of sperm, such as the “swim up” test evaluating the sperm migration capacity, the hyaluronic acid test, sperm chromatin integrity test, semen oxidoreductive potential test, tests assessing the immunological causes i.e. presence of anti-sperm antibodies in semen, and microbiological, biochemical and molecular tests aimed at detecting the causes of infection, genetic tests that can explain the cause of infertility and help to decide about future therapeutic management.

*Andrzej Milewicz*

### **INSULIN RESISTANCE AND INFERTILE COUPLE**

Karkonosze College, Jelenia Góra, Department and Clinic of Endocrinology, Diabetology and Isotope Therapy, Wrocław Medical University  
e-mail: andrzej.milewicz@umed.wroc.pl

Although both in obese women and men, disturbances of hypothalamus function, gonads or adipokines secretion are observed, these abnormalities are most common in insulin resistance cases. This impairment of tissue sensitivity to insulin is observed only in metabolic or abdominal obesity found in normal body mass patients. Insulin resistance is the key to the whole complex of hormonal or fertility disturbances in women with diagnosed polycystic ovaries. Insulin resistance coexisting with obesity is the reason for early miscarriages and small efficacy of reproduction supportive techniques. In extreme cases, bariatric procedures resulted in the increase of pregnancy numbers in obese women. In the case of male abdominal obesity, ejaculation volume was diminished and semen quality was restricted. Also, obesity has a negative impact on sex in both males and females. Metformin is a drug of choice in the case of insulin resistance treatment. It influences positively hormonal and metabolic disturbances as well as miscarriages in females and it also increases testosterone level and semen quality in males.

*Paweł Osemlak<sup>1</sup>, Konrad Miszczuk<sup>2</sup>,  
Grzegorz Jędrzejewski<sup>3</sup>, Paweł Nachulewicz<sup>1</sup>,  
Iwona Beń-Skowronek<sup>2</sup>, Andrzej Wieczorek<sup>3</sup>*

### **LONG-TERM RESULTS OF SURGICAL TREATMENT IN BOYS WITH TESTICULAR TORSION – EVALUATION OF CHOSEN IMMUNOLOGICAL, HORMONAL PARAMETERS AND GROWTH FACTORS**

<sup>1</sup>Chair and Department of Paediatric Surgery and Traumatology, Medical University of Lublin, Children’s University Hospital of Lublin, <sup>2</sup>Department of Paediatric Endocrinology and Diabetology with Endocrine - Metabolic Laboratory, Medical University of Lublin, Children’s University Hospital of Lublin, <sup>3</sup>Department of Paediatric

Radiology, Medical University of Lublin, Children’s University Hospital of Lublin  
e-mail: posem1@poczta.onet.pl

Testicular torsion is the second cause of “acute scrotum” in the developmental period after torsion of Morgagni appendix. It is a potential threat to physio-sexual development of boys. The aim of this study was to determine risk for boys’ fertility caused by specific antibodies induced by testicular torsion. To determine probable hormonal disturbances in boys operated on because of testicular torsion. Evaluation of selected growth factors in the aspect of testicular torsion.

In 2012–2015 we operated in the Department of Paediatric Surgery and Traumatology on 80 boys due to testicular torsion. The study group consisted of 28 boys subjected to a minimum of 1-year outpatient observation. Levels of antibodies against sperm and Leydig cells in serum were determined. Levels of selected hormones of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and cellular growth factors were determined. The control group consisted of 12 boys with normal sexual development, without any hormonal disorders who were hospitalized in the Paediatric Surgery Department. Patients were divided into 3 age groups: prepubertal group, early pubertal and pubertal.

There was no production of antibodies against sperm or Leydig cells in boys treated surgically due to torsion of the testis. The level of follicle-stimulating hormone is higher in the prepubertal group than in other age groups and in the control group. The level of progesterone is higher in the pubertal group than in the control group. The level of insulin-like growth factor (IGF-1) is higher in the prepubertal group than in the control group. The same relationship was found for protein 3 binding insulin-like growth factor (IGFBP-3).

The immunological risk associated with testicular torsion for patients in the developmental period has not been confirmed in our material. The consequences of testicular torsion force increased the secretory function of the pituitary gland, which ensures correct testicular steroidogenesis. The surgical treatment of boys with testicular torsion does not result in over-production of vascular growth factors in the long follow-up.

*Elżbieta Poniedziałek-Czajkowska*

### **PREGNANCY RESULTING FROM IVF – OBSTETRIC PERSPECTIVE**

Chair and Department of Obstetrics and Perinatology, Medical University of Lublin  
e-mail: elzbieta@poczta.onet.pl

The risk of adverse obstetric and neonatal outcomes in pregnancies resulting from *in vitro* fertilization (IVF) is higher compared to spontaneously conceived pregnancies (Talaulikar al.: Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013,

170, 13–19). It might be the result of IVF method itself (hormonal stimulation of the ovulation, gamete manipulations, in vitro culture) (Mainigi et al.: *Biol Reprod.* 2014, 90, 1–9), but mostly it might be due to the maternal underlying factors (the advanced maternal age, chronic diseases, the cause of infertility) (Romundstad et al.: *Lancet.* 2008, 372, 737–743). The pregnancy after IVF more often results in the pathology of the first trimester: the spontaneous miscarriage, ectopic pregnancy. The risk of preeclampsia development, gestational diabetes mellitus, and placental abruption is also higher in pregnant patients after IVF: the advanced maternal age, chronic conditions (obesity, diabetes mellitus, hypertension) and abnormal placentation all are reported to be the risk factors (Talaulikar et al.: *Obstet Gynecol Surv.* 2012, 67, 566–583). The abnormal placentation (placenta praevia, accreta, increta) observed in IVF group is thought to be responsible for higher incidence of intrapartum hemorrhage (Romundstad et al.: *Hum Reprod.* 2006, 21, 2353–2358). Multiple pregnancies and their complications like preterm labor and low birth weight are substantially increased after IVF compared to natural conception (Kulkarni et al.: *N Engl J Med.* 2013, 369, 2218–2225) although singleton pregnancies after IVF also tend to deliver prematurely, with lower newborn birth weight (Pandey et al.: *Hum Reprod Update.* 2012, 18, 485–503). The data suggests better perinatal outcomes for twins after IVF than natural twins, while singleton pregnancies after IVF carry the increased risk of the adverse outcome if compared to spontaneous singleton pregnancies (Talaulikar et al.: *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013, 170, 13–19). Thus the pregnancies resulting from IVF should be found as high risk pregnancies – the prophylaxis and early complications diagnosis are of great importance. Pregnant women after IVF should be strongly encouraged to follow the healthy diet with the appropriate amount of folic acid, vitamin D3 and to modify their lifestyle – avoid smoking and alcohol drinking. The preeclampsia prophylaxis with aspirin should be considered. Since the higher risk of congenital abnormalities and the low birth weight in IVF children are reported, the regular ultrasound assessment of fetal anatomy and growth is mandatory.

Weronika Ratajczak<sup>1</sup>, Kinga Walczakiewicz<sup>1</sup>,  
Katarzyna Grzesiak<sup>1</sup>, Aleksandra Ryl<sup>2</sup>,  
Maria Laszczyńska<sup>1</sup>

### **INFLAMMATION IN THE DEVELOPMENT OF PROSTATE CANCER AND BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA**

<sup>1</sup>Department of Histology and Developmental Biology, Pomeranian Medical University in Szczecin, <sup>2</sup>Department of Medical Rehabilitation and Clinical Physiotherapy, Pomeranian Medical University in Szczecin  
e-mail: veronica.ratajczak@gmail.com

Both the risk of going down with prostate cancer (PCa) and benign prostatic hyperplasia (BPH) rises with age. The incidence of PCa, which belongs to the leading causes of cancer-related death, is a global problem. BPH is also commonly diagnosed in aging men – as many as 50% of the male population aged 50 suffer from pathological BPH-related symptoms, and this percentage increases up to 80% of men aged 80 (De Nunzio et al.: *Eur Urol.* 2011, 60, 106–117).

BPH and PCa develop in different parts of the prostate gland. While BPH is mainly observed in the transitional and central zones, PCa affects the peripheral zone. Despite different molecular and pathogenetic mechanisms, these two diseases have one factor in common. This factor is inflammation (Krušlin et al.: *Front Oncol.* 2017, 7, 77; Gandaglia et al.: *Curr Opin Urol.* 2017, 27, 99–106).

Immunohistochemical reactions have confirmed the presence of immune system cells in the biopsies of prostates with benign hyperplasia. Inflammation is then characterized by the inflow of T CD3<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup> lymphocytes, B CD19<sup>+</sup> and CD20<sup>+</sup> lymphocytes, CD163<sup>+</sup> and CD68<sup>+</sup> macrophages, and mastocytes to the prostate gland (Norström et al., *Oncotarget.* 2016, 7, 23581–23593). Immunological cells promote the emergence of inflammatory environment, and the cytokines that are produced induce, among others, cell growth factors, thus leading to the development of BPH (Steiner et al., *Lab Invest.* 2003, 83, 1131–1146; Bardan et al., *Clin Biochem.* 2014, 47, 909–915; Jiang et al.: *Med Sci Monit.* 2015, 21, 2976–2985; Ou et al., *Oncotarget.* 2017, 8, 59156–59164). This is believed to be caused by microbiological infections, urinary retention, the influence of dietary components and hormones, and by an autoimmune reaction (Robert et al.: *Prostate.* 2011, 71, 1701–179).

Many studies link chronic inflammatory states with the course and pathogenesis of PCa, which has been confirmed by both molecular and histological research. Apart from immune system cells, an important part in PCa is also ascribed to cellular stress factors. Reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS) are regarded as epigenetic modifying factors. They can lead to the DNA damage, alterations in gene function, as well as disturbances of apoptosis, protein structure, and DNA repair. What is more, they can enhance the expression of cytokines and proliferation of damaged cells, which entails the progression of cancer (Pace et al.: *Int Braz J Urol.* 2011, 37, 617–622; Sfanos et al.: *Nat Rev Urol.* 2018, 15, 11–24). Currently, a lot of attention is paid to the role of microorganisms in the development of PCa (Porter et al.: *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2018, 21, 345–354). Also disturbances of the human microbiome, including the intestinal microflora, have been described as potentially involved in prostate gland tumorigenesis (Golombos et al.: *Urology.* 2018, 111, 122–128).

Marta Skrodzka, Odunayo Kalejaiye, Amr Abdel Raheem, Amr Moubasher, Marco Capece, Sara McNeillis, Asif Muneer, Andrew N. Christopher, Giulio Garaffa, David J. Ralph

### **SLEEP DISORDERS IN PATIENTS WITH ERECTILE DYSFUNCTION**

St. Peter's Andrology Centre and the Institute of Urology, University College London Hospitals, London, UK  
e-mail: martaskrodzka@gazeta.pl

Obstructive sleep apnoea (OSA) is a breathing disorder characterized by episodes of hypoxia, disturbed sleep and daytime somnolence due to repetitive upper airway obstruction. OSA is proven to coexist with hypertension and significant cardiovascular diseases. It is suggested that OSA can initiate and accelerate cardiovascular disease. Erectile dysfunction (ED) and obstructive sleep apnoea share many risk factors, are both increasing in prevalence and may co-exist. 10-69% of men with OSA is estimated to have erectile dysfunction. (Campos-Juanatey et al.: *Asian J Androl.* 2017, 19, 303–310; Pastore et al.: *Int J Clin Pract.* 2014, 68, 995–1000; Husnu i wsp.: *Afr Health Sci.* 2015, 15, 171–179). The exact pathogenetic link between OSA and ED remains unclear, but is likely multifactorial. Both OSA and ED also represent opportunities to modify risk, prevent future cardiovascular disease and its complications. OSA may be under recognized in clinical practice.

The lecture will present single andrology center assessment of the prevalence of OSA in men presenting with ED, analyze pathophysiology, comorbidities and risk factors of these diseases. In our experience, men presenting to the andrology clinic with erectile dysfunction are at a significant risk of having undiagnosed sleep apnoea and subthreshold insomnia. This has serious adverse health consequences as well as being associated with potential dangers at work and travel. It is feasible to screen this population for sleep disturbance and this should be part of the ED assessment.

Piotr Paweł Świniarski

### **ERECTILE DYSFUNCTION – WHAT NEXT IF VIAGRA FAILS?**

General and Oncological Urology Department, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Toruń  
e-mail: piotr.swiniarski@hotmail.com

Erectile dysfunction (ED) is a serious problem of 15% of men, but almost all men are at risk of ED and can experience temporary or situational ED. Difficulties in gaining erection have positive correlation with patient's age: the older the patient is, the higher risk of ED he has. A revolution in ED treatment started with a market introduction of a small, blue pill. The Viagra is well known

all over the world and every new drug for ED, besides a new name and a new active substance, is described by patients as a "next Viagra".

But what to do if a wonderful pill doesn't work? First check if the patient takes a correct dose, sufficiently earlier, in an intimate situation with his partner and how many times he attempts intercourse. It is also worth conducting an interview to exclude psychological background of ED, because psychological factors sometimes appear as the reason of ED, and almost always as result of sexual fails. Even if all recommendations are fulfilled and the patient still does not respond for the treatment, it is worth checking the rest of phosphodiesterase type 5 inhibitors (iPDE5). A lack of response to the highest dose of sildenafil, tadalafil, vardenafil and avanafil confirmed in at least a dozen attempts, qualify a patient for a more aggressive treatment. Prostaglandin E1 (alprostadil) is used as an intraurethral, local on penile skin or as-intra-cavernosal injections. As a vasoactive drug it relaxes the vessel's smooth muscles, enlarges arteries' lumen and increases blood flow into the penis.

Penile rehabilitation with low-intensity shockwave therapy (LiSWT) is promising, but still as an experimental method waits for final conclusions about its effectiveness. Vacuum erection device (VED) is very efficient in some patients, but it is necessary to have a broad spectrum of silicon rings to adjust a correct strength of squeeze. In extreme ED, if the patient does not respond to the above treatment or refuses it, semirigid or hydraulic penile implants are used. Implantation of penile prosthesis provide the patient with the certainty of a hard and long erection. Although the erection is mechanic, all feelings of pleasure and climax is undisturbed and natural, and if seminal ducts are uninterrupted (e.g. like after radical prostatectomy) the patient preserves ejaculation function.

Sylwia Szpak-Ulczoł

### **HYPERPROLACTINEMIA IN MEN - DIAGNOSIS AND TREATMENT**

Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Gliwice Branch  
e-mail: sylwia.ulczok@gmail.com

Hyperprolactinaemia in men is defined by the presence of serum prolactin level more than  $>15$   $\mu\text{g/L}$ . Important causes of mild hyperprolactinaemia are physiological stress and exercise. Medication-induced hyperprolactinaemia is usually associated with prolactin levels from 25 to 100  $\mu\text{g/L}$ , but metoclopramide, risperidone, and phenothiazines can raise prolactin level to  $>200$   $\mu\text{g/L}$ . Prolactinoma is the common cause of hyperprolactinemia. Clinical presentation of prolactinomas is pressure over optic chiasm and limitation of visual field. Patients can



also present decreased libido (Dabbous and Atkin: Arab J Urol. 2017, 16, 44–52).

Hyperprolactinemia is the cause of infertility in 11% of oligospermic males. Prolactin excess inhibits the pulsatile secretion of the gonadotrophin releasing hormone, which causes decreased activity of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone, and consequently testosterone. Hyperprolactinemia is the reason of spermatogenic arrest, impaired sperm motility and quality. It leads to secondary hypogonadism and infertility. Hyperprolactinemia also directly influences spermatogenesis and steroidogenesis by prolactin receptors present in Sertoli and Leydig cells in testes, and it leads to primary hypogonadism and infertility.

Hyperprolactinemia is a reversible cause of male infertility, and has very good results with dopamine agonist drugs (bromocriptine and cabergoline). In male patients present with decreased libido, ED, and hypogonadism, and oligospermia or azoospermia, and impaired sperm motility, or altered sperm quality, a routine evaluation of serum prolactin level should be assessed.

*Thomas Tang*

#### **CONSULTANT GYNAECOLOGIST AND SPECIALIST IN REPRODUCTIVE MEDICINE**

Regional Fertility Centre, Belfast, UK  
e-mail: tommy.tang@belfasttrust.hscni.net

Anovulation subfertility is one of the most common causes of conception delay and accounts for one-third of the referrals to infertility clinics. Ovulatory disorders are broadly classified by the WHO as: Group I has hypothalamic-pituitary failure (15%), Group II has hypothalamic-pituitary-ovarian axis dysfunction (80%), Group III has ovarian failure (5%).

Ovulation induction therapies are highly effective in achieving pregnancy (Group I and II) in excess of 70% when there are no other factors in a couple's conception delay. Nevertheless, age and life-style factors negatively influence the success of treatment. Polycystic ovary syndrome (Group II) is the predominant cause of anovulatory subfertility (80%).

This update is going to cover the recent recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management for PCOS (*Human Reproduction July 18*) including the use of metformin, anti-oestrogen therapies, aromatase inhibitors, ovarian drilling as well as gonadotropins. Furthermore, recent discoveries on Kisspeptin and Neurokinin B neuro-endocrine pathways may create more options in ovulation induction treatments. Although any new therapy should need to be compared with more established ovulation induction agents such as Clomifene in terms of success and patient safety.

*Joanna Tkaczuk-Włach<sup>1</sup>, Małgorzata Sobstyl<sup>1</sup>, Anna Pilewska-Kozak<sup>1</sup>, Anna Sobstyl<sup>3</sup>, Lechosław Putowski<sup>1</sup>, Marta Kankofer<sup>4</sup>, Grzegorz Jakiel<sup>2</sup>*

#### **ANALYSIS OF THE ACTIVITY OF GLUTATHIONE PEROXIDASE AND TBA SUBSTANCES REACTIVE IN THE SEMINAL PLASMA IN THE CONDITIONS OF NORMOZOOSPERM AND SEMEN PATHOLOGY**

<sup>1</sup>Chair and Department of Gynaecology and Gynaecological Endocrinology at the Medical University of Lublin, Poland, <sup>2</sup>First Department of Obstetrics and Gynecology, Centre of Postgraduate Medical Education, Warsaw, <sup>3</sup>Scientific Association of Students at the 1<sup>st</sup> Chair and Clinic of Oncological Gynecology and Gynecology at the Medical University of Lublin, Poland, <sup>4</sup>Veterinary Department, Agricultural University of Lublin, Poland  
e-mail: joannatwlach@gmail.com

Oxidative stress is one of the main factors that impair the morphology and function of human spermatozoa, i.e. its ability to move, or the process of fusion with the egg cell. It occurs when the production of reactive oxygen species (ROS) reaches a critical point. Imbalanced ROS and antioxidant prevents the proper defense of the body with the use of antioxidative mechanisms located in sperm and seminal plasma.

In this article, the activity of antioxidant of glutathione peroxidase (GSH-Px) and the activity of thiobarbituric acid reactive substance (TBARS) in semen plasma under conditions of normozoospermia and semen pathology were investigated. The study involved 69 men treated for male infertility for more than 1 year in the absence of the female infertility factor. For research purposes, the group was divided into the WHO(+) group with normozoospermia in which 26 men were included, and WHO(-) group with abnormal semen parameters to which 43 men were qualified.

Comparing the WHO(+) and WHO(-) groups, statistically significantly higher activity of glutathione peroxidase in semen plasma was found in men with abnormal semen parameters. Higher TBARS levels were also found in the studies, which nevertheless were not statistically significant. There was a statistically significantly positive correlation between plasma glutathione peroxidase (GSH-Px-Plz) activity and TBARS plasma level (TBARS-Plz) in the WHO(+) group and no positive correlation in WHO(-). The above data suggests a relation between an oxidoreductive balance disorder and some cases of male infertility.

*Eva Tvrda<sup>1</sup>, Daniel Lovíšek<sup>2</sup>, Michal Ďuračka<sup>1</sup>, Miroslava Kačániová<sup>1</sup>*

#### **THE PRESENCE OF BACTERIAL SPECIES IN HUMAN SEMEN AND THEIR IMPACT ON SPERM QUALITY**

<sup>1</sup>Faculty of Biotechnology and Food Sciences, Slovak University of Agriculture in Nitra, Slovakia, <sup>2</sup>Faculty of Natural Sciences, Comenius University in Bratislava, Slovakia  
e-mail: evina.tvrda@gmail.com

This study was focused to assess whether bacteria detected in ejaculates from healthy donors could contribute to a decreased sperm quality. Samples were collected from 30 clinically healthy donors, and the presence of any bacterial strain was assessed using matrix assisted laser desorption/ionisation - time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS). For the semen quality assessment, Computer-assisted sperm analysis was used to evaluate sperm motility, Annexin V-Propidium Iodide stain was applied to study membrane integrity, while reactive oxygen species (ROS) production was investigated using luminol-based luminometry. DNA integrity was evaluated with the chromatin dispersion test, and mitochondrial membrane potential was assessed using the JC-1 fluorescent dye. The samples were distributed into groups depending on the bacterial strains identified, which were subsequently subjected to One Way ANOVA and the Dunnett test using GraphPad Prism. MALDI-TOF MS detected 10 bacterial strains in 20 samples, among which *Staphylococcus* and *Enterococcus* were the prevalent genera. The correlation analysis revealed that *Staphylococcus hominis*, *Enterococcus faecalis* and *Staphylococcus aureus* were associated with a significantly decreased sperm motility ( $p < 0.001$ ), membrane integrity ( $p < 0.001$ ) as well as mitochondrial activity ( $p < 0.05$ ), followed by the highest DNA fragmentation index and ROS production ( $p < 0.001$ ). Inversely, the presence of *Corynebacterium singulare*, *Corynebacterium aurimucosum* and *Streptococcus agalactiae* had no impact on sperm motility or mitochondrial activity, although semen positive for these bacteria exhibited a significantly lower sperm membrane and DNA integrity ( $p < 0.05$ ). The results from this preliminary study reveal that bacteria detectable in semen from healthy humans may exhibit the potential to decrease sperm quality. As such, more attention must be paid to eradicate the potential factors leading to bacteriospermia and its detrimental effects on semen quality.

This research was supported by the APVV-15-0544 and KEGA 009SPU-4/2018 grants as well as by the CeRA Team of Excellence.

Gerhard van der Horst<sup>1</sup>, Retha Kotze<sup>1</sup>, Mike Allsopp<sup>2</sup>

### **BIRDS AND BEES DO IT RIGHT: WHAT IS WRONG WITH HUMAN SPERM?**

<sup>1</sup>Department of Medical Bioscience, University of the Western Cape, Bellville, South Africa, <sup>2</sup>Agriculture Research Council, Stellenbosch, Republic of South Africa  
e-mail: gvdhorst7@gmail.com

This paper looks in a holistic way at different reproductive patterns, sperm design and motility patterns in diverse insect and bird species and compares them with human sperm. The emphasis is on sperm biology and

pattern recognition and what may be derived from it. Are birds and bees really more successful when compared to humans? Is there a genuine problem concerning a global decline in human sperm quality and male fertility? Is the problem largely restricted to First World countries when contrasted with for example African and Arab countries? Let us first look at some sperm characteristics in the three diverse Animalia groups. Why these three groups? Insects form 95% of the animal kingdom with the most amazing diverse reproductive patterns and predominantly high levels of sperm competition and high quality sperm. Birds represent all levels of sperm competition up to monogamous groups but generally with a conservative Bauplan. Humans appear to have been monogamous for the last 25 000 years on the basis of genetic studies and accordingly have a low level of sperm competition and relatively poor sperm characteristics, as in gorillas and in the monogamous naked mole rat (van der Horst and Maree: Mol Reprod. 2014, 81, 204–216).

Sperm structure in insects is very complex and bees and black soldier flies have mitochondrial derivatives and tails as long as 220  $\mu\text{m}$  and in honey bees' sperm concentration is 7 to 30  $\times 10^6/\text{mL}$  with almost 100% motile sperm. In African penguins' sperm concentration reaches about 3.3  $\times 10^9/\text{mL}$  with approximately 70% motility. In humans the average for donor sperm seems to be about 45  $\times 10^6/\text{mL}$  with approximately 60% motile sperm. Is this simply a numbers game that makes one group more successful than the others or is it an adaptation to the need to survive within a specific pattern of reproduction?

The Polish scientist, Mandelbrot, formulated the mathematical basis surrounding pattern recognition. In this paper we will try and explain pattern recognition in terms of reproductive strategies as well as in patterns of sperm motion in the above three groups. We hope to provide some clues to the current so-called panic mania about declining fertility and impending zero sperm number in humans.

Artur Wdowiak

### **SEMEN ANALYSIS IN INFERTILITY MANAGEMENT**

Diagnostic Techniques Unit, Faculty of Health Sciences, Medical University, Lublin  
e-mail: wdowiakartur@gmail.com

Semen analysis according to WHO 2010 criteria is the first step to assess male fertility. Spermogram is an inseparable part of the diagnostic minimum in infertility therapy. The assessment of sperm parameters is used to select the method of infertility treatment. Standard semen analysis, however, is not able to assess fully the sperm's ability to fertilize the oocyte. The development of new diagnostic techniques has now created the

opportunity to study other sperm properties. In addition to the WHO 2010 semen analysis, it is possible to test: oxidative stress, DNA fragmentation and binding to hyaluronic acid.

Previous scientific reports on other semen tests and their relationship to the chance of achieving pregnancy relate mainly to the procedure of in vitro fertilization, which makes it difficult to interpret them unequivocally in the case of natural conception. The presented research results are also not consistent.

Spermogram and other semen tests provide the basis for conducting a therapeutic process in partners with reproductive problems. The choice of infertility treatment should, however, take into account not only the issue of the male factor, but also the reproductive potential of the woman.

*Henryk Wiktor<sup>1</sup>, Gustaw Chołubek<sup>2</sup>, Krzysztof Wiktor<sup>2</sup>, Grzegorz Bakalczuk<sup>1</sup>, Piotr Błażukiewicz<sup>1</sup>, Artur Wdowiak<sup>2</sup>*

#### **PLACENTA INCRETA – AN INCREASING PROBLEM IN CONTEMPORARY OBSTETRICS**

<sup>1</sup>Department of Obstetrics, Gynaecology and Obstetric-Gynaecological Nursing, Medical University of Lublin, <sup>2</sup>Diagnostic Technique Unit, Medical University of Lublin  
e-mail: wiktorthenryk@wp.pl

Placenta increta still constitutes a high risk condition leading to massive perinatal haemorrhage and morbidity and mortality both in mothers and their newborns. Recently an increase in placenta increta incidence has been observed in up to approximately 1/500 deliveries. An increase in perinatal hysterectomy due to placenta increta has been noticed in up to about 78%. A decrease in perinatal hysterectomy due to uterine atony has been found in up to 12% (Xiao-Yu Pan et al.: Chinese Medical Journal. 2015, 128, 2189–2193). Main risk factors for placenta increta include past medical history of a Caesarean section, placenta previa, maternal age of above 35 years old and surgery involving uterine tearing.

Management of placenta increta still belongs to the greatest challenges of contemporary obstetrics. Prenatal diagnosis and arrangements made in advance within an interdisciplinary team play a key role in the management. Ultrasonography, particularly 3D power Doppler US with the highest predictive value and magnetic resonance (MRI) have achieved the greatest usefulness in making a diagnosis.

At present, the following three treatments are being discussed: excision of involved uterine tissue with the placenta and reconstruction of the uterus; excision of the uterus with the placenta as well as leaving the placenta in situ. Preoperative arterial balloon catheterisation and urethral sounding have contributed to significantly limited operative complications.

*Jan Karol Wolski*

#### **PROTECTION OF MALE FERTILITY BEFORE THE CANCER THERAPY**

Novum Clinic, Warsaw, Department of Urooncology, Maria Skłodowska-Curie Cancer Center-Institute, Warsaw, Poland  
e-mail: jkwolski@op.pl

The negative impact of cancer on fertility inter-individual has long been known. The disease process can damage temporarily or permanently gonads, seminal tract, penis, central nervous system (pituitary gland). Treatment therapies – orchidectomy – deprive the patient of generative cells; penile surgery - is a disorder of efficient deposition of sperm in the vagina or impotence, bladder neck surgery – results in retrograde ejaculation. Chemotherapy and radiation therapy damages generative cells, often irreversibly. Although the problem of losing fertility is associated primarily with testicular cancer which represents only 1% of all malignant tumors, but due to the fact most frequent malignant tumor in the group 15–35 year olds, is the flagship example of the impact of disease and cancer therapy. However, any cancer disease has a negative impact on fertility. Opportunities for successful cryopreservation of male generative cells and using them for medically assisted reproduction are known from 1949. Guidelines of the European Association of Urology strongly recommended to inform each oncological patient – during the procreation years – about protection of fertility. Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells precisely describes the conditions of security of fertility in patients with cancer. Procedure should be initiated before the start of anticancer therapy. Cryoprotection apply to semen, part of the testis obtained during the biopsy, or the whole gonad. Storage at the temperature of liquid nitrogen does not damage generative cells. Protection of male fertility before cancer therapy gives the chance for fatherhood after recovering in such cases and for returning to normal social life.

*Birute Zilaitiene*

#### **THE ASSESSMENT AND INVESTIGATION OF THE INFERTILE COUPLE**

Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania  
e-mail: zilaitiene@gmail.com

Infertility is a disease of the reproductive system defined by the failure to achieve a clinical pregnancy after 12 months or more of regular unprotected sexual intercourse. After screening for infection and cervical screening male and female partners should be investigated in parallel. Evaluation in primary and secondary male infertility is the

same. Initial male partner evaluation is medical history and semen analysis. Complete evaluation for male infertility is performed by a specialist in male reproduction. The indications for complete male infertility evaluation are: abnormal reproductive history, abnormal semen parameters, couples with unexplained infertility, couples remaining infertile after successful treatment of identified female infertility factors. This evaluation consists of complete medical history, physical examination, serial semen analyses, endocrine evaluation, postejaculatory urinalysis, ultrasonography, special tests on semen and sperm, genetic screening.

The initial examination of infertile women consists of reproductive history and physical examination.

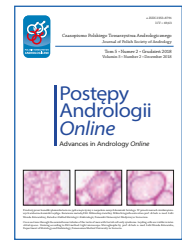
Ovulatory function tests as mid-luteal progesterone, transvaginal ultrasound and, in the cases of amenorrhea and oligomenorrhea – thyroid-stimulating hormone (TSH), prolactin, follicle-stimulating hormone (FSH), estradiol – are recommended for standard evaluation. Ovarian reserve tests – early follicular phase FSH and estradiol, antral follicle count, serum anti-Müllerian hormone AMH – are considered to be useful to predict efficacy of ovulation stimulation. Methods for investigation of tubal and uterine abnormalities – hysterosalpingography, hysterosalpingo-contrast-ultrasonography, laparoscopy, hysteroscopy – are selected depending on the suspected comorbidities.



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

## CZYNNIKI GENETYCZNE W PATOGENEZIE ŁAGODNEGO ROZROSTU PROSTATY

## GENETIC FACTORS IN THE PATHOGENESIS OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

Aleksandra Rył<sup>1</sup>, Iwona Rotter<sup>1</sup>, Maria Laszczyńska<sup>2</sup><sup>1</sup>Zakład Rehabilitacji Medycznej i Fizjoterapii Klinicznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie; <sup>2</sup>Zakład Histologii i Biologii Rozwoju; Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, ul. Żołnierska 48, 71-210 Szczecin

autor do korespondencji / corresponding author: Iwona Rotter, Zakład Rehabilitacji Medycznej i Fizjoterapii Klinicznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, ul. Żołnierska 54, 71- 210 Szczecin; tel. +48 91 48 00 939, e-mail: iwona.rotter@pum.edu.pl

Otrzymano/received: 22.11.2018 r. • Zaakceptowano/accepted: 18.12.2018 r.

DOI: 10.26404/PAO\_2353-8791.2018.06



**Aleksandra Rył** – dr n. med. Doktorat pt.: „Ocena stężenia wybranych hormonów w surowicy oraz ocena morfologiczna, histochemiczna i immunohistochemiczna prostaty mężczyzn z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego i ze współistniejącym zespołem metabolicznym” zrealizowany w 2017 r. w Katedrze i Zakładzie Histologii i Biologii Rozwoju Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie (PUM). Od 2017 r. asystent w Zakładzie Rehabilitacji Medycznej i Fizjoterapii Klinicznej PUM w Szczecinie. Współautorka prac naukowych i doniesień zjazdowych w kraju i za granicą. Członek Polskiego Towarzystwa Andrologicznego i Polskiego Towarzystwa Histochemików i Cytochemików. Wykonawca i współwykonawca projektów naukowych. Praca badawcza dotyczy rehabilitacji oraz starzenia się ze szczególnym uwzględnieniem mężczyzn. Laureatka nagrody dla młodych polskich naukowców w andrologii im. Prof. Michała Bokińca, za osiągnięcia naukowe w 2017 r.

**Aleksandra Rył** – PhD in medical sciences. She defended his PhD thesis in 2017 (“The assessment of serum levels of selected hormones and morphological, histochemical and immunohistochemical evaluation of the prostate gland in men with benign prostatic hyperplasia and with coexisting metabolic syndrome”) in the Department of Histology and Biology Development of the Pomeranian Medical University in Szczecin (PUM). From 2017 employed at the PUM in Szczecin in Department of Medical Rehabilitation and Clinical Physiotherapy. Author and co-author of scientific publications and abstracts for national and international congresses. She is a member of Polish Society of Andrology and Polish Society of Histochemistry and Cytochemistry. Actively participates in scientific projects. Research interests: rehabilitation and the issue of aging with particular emphasis on the men. Laureate of award named by Prof. Michal Bokiniec for the young polish scientist in andrology for 2017.

### Streszczenie

Analiza molekularna genów związanych z androgenami, ich metabolizmem oraz z regulacją procesów stanów zapalnych wydaje się być istotna w aspekcie badania przyczyn łagodnego rozrostu prostaty. Znajomość polimorfizmów genów ważnych w etiologii rozrostu gruczołu krokowego może pomóc w badaniu przesiewowym ryzyka choroby oraz w zrozumieniu złożonych interakcji związanych z genezą i postępem choroby.

W dostępnym piśmiennictwie brakuje jednoznacznych doniesień o istotnych markerach genetycznych w łagodnym rozroście prostaty. Istnieje jednak duża liczba publikacji naukowych wskazujących na marginalny związek określonych polimorfizmów z ryzykiem i objawami łagodnego rozrostu prostaty. Stąd też istotne są poszukiwania w obrębie dużych populacji, molekularnych markerów i określenie ich możliwej roli w patogenezie i obrazie klinicznym łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

**Słowa kluczowe:** łagodny rozrost prostaty, geny, hormony płciowe

## Abstract

Molecular analysis of genes related to androgens, their metabolism, and the regulation of inflammatory processes may be essential for the research on the causes of benign prostatic hyperplasia. The knowledge of the gene polymorphisms involved in the etiology of prostatic hyperplasia may be useful in screening for the risk of disease, and help understand complex interactions associated with its genesis and progression.

The literature of the subject does not provide explicit data on important genetic markers of benign prostatic hyperplasia. However, numerous scientific publications suggest a marginal relationship between polymorphisms and the risk and symptoms of benign prostatic hyperplasia. Therefore, it is so essential to find molecular markers related to prostatic hyperplasia in big populations.

**Key words:** benign prostatic hyperplasia, genes, sex hormones

## Skróty / Abbreviations

2-OH HE – 2-hydroksy estrogen (ang. *2-hydroxy estrogen*), 4-OH HE – 4-hydroksy estrogen (ang. *4-hydroxy estrogen*), 5 $\alpha$ -red – 5 $\alpha$ -reduktaza (ang. *5 $\alpha$ -reductase*), A – adenina (ang. *adenine*), ACDC – gen kodujący adiponektynę (ang. *adiponectin gene*), Adipo R1 – receptor 1 adiponektyny (ang. *adiponectin receptor 1*), Adipo R2 – receptor 2 adiponektyny (ang. *adiponectin receptor 2*), AKR1C3 – gen kodujący aldo-keto reduktazę, rodzina 1, członek C3 (ang. *aldo-keto reductase family 1 member C3 gene*), Ala – alanina (ang. *alanine*), AR – receptor androgenowy (ang. *androgen receptor*), AR-A – receptor androgenowy typu A (ang. *androgen receptor type A*); AR-B – receptor androgenowy typu B (ang. *androgen receptor type B*), ACTH – hormon adrenokortykotropowy (ang. *adrenocorticotrophic hormone*), BPH – łagodny rozrost prostaty (ang. *benign prostatic hyperplasia*), C – cytozyna (ang. *cytosine*), CRH – hormon uwalniający kortykotropinę (ang. *corticotrophm-releasing hormone*), CYP17 – gen kodujący 17 $\alpha$ -hydroksylazę/17,20-liazę cytochromu P450 (ang. *17 $\alpha$ -hydroxylase/17,20 lyase gene*), CYP1A1 – cytochrom P450, rodzina 1, podrodzina A, białko 1 (ang. *cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 1*), CYP1A1 M1 – polimorfizm M1 w genie CYP1A1 (ang. *M1 polymorphism in the CYP1A1 gene*), CYP1A1 M2 – polimorfizm M2 w genie CYP1A1 (ang. *M2 polymorphism in the CYP1A1 gene*), CYP1B1 – cytochrome P450, rodzina 1, podrodzina B, białko 1 (ang. *cytochrome P450 family 1 subfamily B polypeptide 1*), DHEA – dehydroepiandrosteron (ang. *dehydroepiandrosterone*), DHEAS – siarczan dehydroepiandrosteronu (ang. *dehydroepiandrosterone sulfate*), DHT – dihydrotestosteron (ang. *dihydrotestosterone*), DNA – kwas deoksyrybonukleinowy (ang. *deoxyribonucleic acid*), ER $\alpha$  – receptor estrogenowy  $\alpha$  (ang. *estrogen receptor  $\alpha$* ), ER $\beta$  – receptor estrogenowy  $\beta$  (ang. *estrogen receptor  $\beta$* ), FGF – czynnik wzrostu fibroblastów (ang. *fibroblast growth factor*), FSH – hormon folikulotropowy (ang. *follicle-stimulating hormone*), G – guanina (ang. *guanine*), GST – S-transferaza glutationowa (ang. *glutathione S-transferase*), GSTM1 – gen kodujący S-transferazę glutationową  $\mu$  1 (ang. *glutathione S-transferase  $\mu$  1 gene*), GSTT1 – gen kodujący S-transferazę glutationową  $\theta$  1 (ang. *glutathione S-transferase  $\theta$  1 gene*), HSD3B1 – gen kodujący 3 $\beta$ -hydroksy $\Delta$ 5-steroidową dehydrogenazę 2 (ang. *3 $\beta$ -hydroxy $\Delta$ 5-steroid dehydrogenase 2 gene*), IFN- $\gamma$  – interferon  $\gamma$  (ang. *interferon  $\gamma$* ), IGF-1 – insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (ang. *insulin like growth factor 1*), IL-2 – interleukina 2 (ang. *interleukin 2*), IL-4 – interleukina 4 (ang. *interleukin 4*), IL-6 – interleukina 6 (ang. *interleukin 6*), IL-7 – interleukina 7 (ang. *interleukin 7*), kb – tysiąc par zasad (ang. *kilobase pair*), LH – hormon luteinizujący (ang. *luteinising hormone*), LHRH – hormon uwalniający hormon luteinizujący (ang. *luteinising hormone-releasing hormone*), LUTS – objawy dolnych dróg moczowych (ang. *lower urinary tract symptoms*), mRNA – matrycowy RNA (ang. *messenger RNA*), NF-IL6 – czynnik transkrypcyjny interleukiny 6 (ang. *nuclear factor interleukin 6*), NKX3.1 – gen homeotyczny, specyficzny dla gruczołu krokowego, kodujący czynniki transkrypcyjne (ang. *NK3 homeobox 1*), P450c17 – kompleks enzymatyczny 17 $\alpha$ -hydroksylaza/17,20 liaza (ang. *17 $\alpha$ -hydroxylase/17,20 lyase enzyme complex*), Pca – raka prostaty (ang. *prostate cancer*), PPAR $\gamma$  – receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów  $\gamma$  (ang. *peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$* ), pz – par zasad (ang. *base pairs*), RFT – reaktywne formy tlenu (ang. *reactive oxygen species*), RNA – kwas rybonukleinowy (ang. *ribonucleic acid*), SHBG – glikoproteina wiążąca hormony płciowe (ang. *sex hormone binding globulin*), SNP – polimorfizm pojedynczego nukleotydu (ang. *single nucleotide polymorphism*), SPINK1 – gen kodujący inhibitor proteazy serynowej typu 1 (ang. *serine peptidase inhibitor, Kazal type 1*), SRD5A1 – gen kodujący 5 $\alpha$ -reduktazę typu 1 (ang. *5 $\alpha$ -reductase type 1 gene*), SRD5A2 – gen kodujący 5 $\alpha$ -reduktazę typu 2 (ang. *5 $\alpha$ -reductase type 2 gene*), T – tymina (ang. *thymine*), Thr – treonina (ang. *threonine*), TGF- $\beta$  – transformujący czynnik wzrostu  $\beta$  (ang. *transforming growth factor  $\beta$* ), TNF- $\alpha$  – czynnik martwicy nowotworu  $\alpha$  (ang. *tumor necrosis factor  $\alpha$* ), VDR – receptor witaminy D (ang. *vitamin D receptor*), VDR – gen kodujący receptor witaminy D (ang. *vitamin D receptor gene*)

Łagodny rozrost prostaty (BPH, ang. *benign prostatic hyperplasia*) jest jedną z najczęściej diagnozowanych chorób układu moczowo-płciowego u mężczyzn. Zmiany budowy histopatologicznej prostaty mogą dotyczyć aż połowy mężczyzn, którzy ukończyli 50. r.ż., a liczba przypadków zwiększa się w każdej kolejnej dekadzie życia. Z uwagi na strukturę społeczeństwa i prognozy demograficzne

problem ten będzie dotyczył coraz większej liczby mężczyzn (*Szopiński i wsp., 2012*). Choroba ta stanowi niejednorodny zespół zmian patofizjologicznych oraz objawów i dolegliwości, których nasilenie i wzajemny udział u różnych chorych nie jest jednakowy. W przeciwieństwie do nowotworów prostaty, zarówno BPH, jak i jego objawy są łatwiejsze do zdiagnozowania (*Szopiński i wsp., 2012*).

## Patogeneza BPH

Patogeneza BPH ze względu na wieloczynnikową etiologię nie jest do końca wyjaśniona (Ahmad i wsp., 2012). Wykazano wiele różnych czynników, które mogą mieć wpływ na rozwój BPH, a wśród nich najczęściej wymienia się zmiany stężenia hormonów, szczególnie testosteronu, występujące wraz z wiekiem (Leze i wsp., 2012). Jednak należy podkreślić, że zmiany te nie są bezpośrednią przyczyną rozrostu stercza, a BPH występuje jedynie, gdy gonady męskie wytwarzają testosteron. Innymi czynnikami etiopatologicznymi są mediatory stanu zapalnego, czynniki dietetyczne, stres oksydacyjny oraz polimorfizmy genetyczne. Jednocześnie wraz z wiekiem mężczyzny można obserwować stopniowe zwiększenie stężenia estradiolu, czy prolaktyny. Efektem tych zmian jest wzrost stężenia dihydrotestosteronu (DHT, ang. *dihydrotestosterone*), który wiąże się swoiście z białkami receptora androgenowego (AR, ang. *androgen receptor*) stercza. Powstały kompleks DHT-AR stymuluje proliferację komórek i powoduje rozrost frakcji gruczołowej prostaty. Rozrost tego narządu może być spowodowany również zwiększonym stężeniem estradiolu, które pobudza syntezę czynnika wzrostu fibroblastów (FGF, ang. *fibroblast growth factor*) (Minciullo i wsp., 2015).

W regulacji rozwoju BPH mogą brać udział także receptory estrogenowe  $\alpha$  (ER $\alpha$ , ang. *estrogen receptor  $\alpha$* ) i  $\beta$  (ER $\beta$ , ang. *estrogen receptor  $\beta$* ). Aktywny ER $\alpha$  po połączeniu się z hormonem może regulować proliferację komórek, wykazując działanie prozapalne, jak również stymulować dysplazję komórek gruczołu krokowego (Ellem i Risbridger, 2009). Natomiast aktywny ER $\beta$  warunkuje działanie antyproliferacyjne oraz aktywację procesu apoptozy szlakiem niezależnym od stężenia androgenów (McPherson i wsp., 2010). Ponadto wykazano związek pomiędzy stężeniem estrogenów w surowicy a apoptozą w komórkach prostaty, regulowany jest przez ekspresję aromatazy i parakrynną regulację zależną od prostaglandyny E2 (Ho i wsp., 2011).

Ważnym czynnikiem w analizie stanów patologicznych w gruczole krokowym jest również występowanie przewlekłego stanu zapalnego, który może być przyczyną wzrostu elementów tkanki łącznej wiotkiej prostaty (Giles i wsp., 2003). Mechanizm ten polega na zmianie fenotypu mięśni gładkich gruczołu (Owens i wsp., 2004). Ponadto wiele czynników wzrostu i cytokin sprzyja proliferacji komórek stercza i powoduje migrację leukocytów do tkanki gruczołu. Analiza ekspresji RNA wykazywała podwyższone stężenie interferonu  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ , ang. *interferon  $\gamma$* ), jak również wzrost ekspresji interleukiny 2 (IL-2, ang. *interleukin 2*), interleukiny 4 (IL-4, ang. *interleukin 4*), interleukiny 6 (IL-6, ang. *interleukin 6*) oraz interleukiny 7 (IL-7, ang. *interleukin 7*), które mogą stymulować proliferację komórek zrębu podczas rozwoju BPH (Kramer i wsp., 2002).

Genetyczne mechanizmy dziedziczenia BPH są niejasne. Wykazano, że dziedziczenie autosomalne

dominujące BPH może odpowiadać za mniej niż 10% przypadków zachorowań (Barry i wsp., 2011). Zaobserwowano jednak skłonność do rodzinnych predyspozycji do występowania klinicznych objawów BPH. Wykazano, że ryzyko zachorowania jest większe u pacjentów, u których co najmniej jeden bliski krewny miał zdiagnozowany łagodny przerost prostaty (Roehrborn, 2005). Wybrane polimorfizmy badane pod względem asocjacji z łagodnym rozrostem prostaty przedstawiono w tabeli 1 i na rycinie 1.

## Gen receptora androgenowego

Androgeny wpływają na ekspresję genów w różnych tkankach organizmu w wyniku wiązania z AR, który należy do receptorów jądrowych. Wykazano, że liczba tych receptorów w prostacie jest porównywalna w strefie obwodowej i przejściowej tego gruczołu. Gen dla receptora androgenowego zlokalizowany jest na długim ramieniu chromosomu X (Xq11-12) i koduje białko receptora o masie 110–114 kDa. Białko to zawiera 910–919 aminokwasów, których liczba zależna jest od liczby zawartych tripletów CAG w genie dla AR. Istnieją dwie formy receptora androgenowego: mniejsza typu A o masie 87 kDa i większa typu B o masie 277 kDa (Watson i wsp., 2010). Oba typy receptorów występują we wszystkich tkankach organizmu. Jednak w prostacie obserwuje się większą liczbę receptorów typu B, podczas gdy zwiększona liczba receptora typu A jest charakterystyczna dla nowotworów gruczołu. Obserwuje się niewielkie różnice w działaniu obu izoform receptora androgenowego (Lallous i wsp., 2013).

Ważne jest również, że wzrost liczby komórek wykazujących ekspresję tego receptora obserwowano u pacjentów z BPH w przeciwieństwie do mężczyzn, u których nie diagnozowano rozrostu. Fakt ten może świadczyć o większej wrażliwości komórek prostaty na androgeny w przebiegu BPH (Nicholson i wsp., 2013).

Polimorfizm związany z liczbą powtórzeń CAG w genie dla AR może mieć wpływ na aktywację genów reagujących na androgeny i potencjalnie zwiększać ryzyko wystąpienia BPH. Badania *in vitro* wykazały ujemne korelacje pomiędzy liczbą powtórzeń CAG a aktywnością transkrypcyjną genu dla AR, podczas gdy redukcja liczby powtórzeń CAG do zera związana była ze zwiększoną aktywnością transkrypcyjną genu dla AR (Biolchi i wsp., 2012).

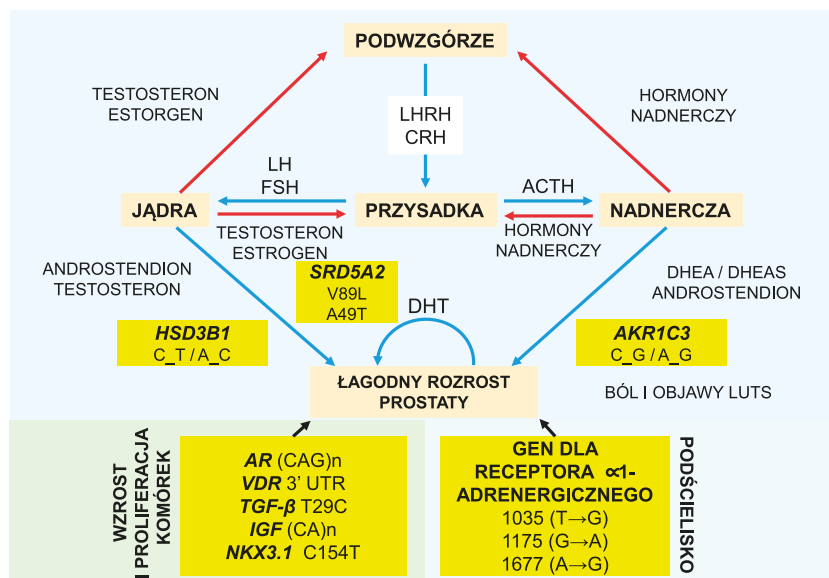
## Geny SRD5A1 i SRD5A2

Dihydrotestosteron, który jest produktem enzymatycznej redukcji testosteronu przez enzym 5 $\alpha$ -reduktazę (5 $\alpha$ -red, ang. *5 $\alpha$ -reductase*), łączy się swoiście z białkami receptora androgenowego gruczołu krokowego. Powstały kompleks DHT-AR stymuluje rozrost komórek prostaty i powoduje rozrost frakcji gruczołowej. Aktywność enzymu jest wypadkową działania dwóch izoenzymów 5 $\alpha$ -red: typu 1 i 2 (Barresi i wsp., 2014). Typ 1 5 $\alpha$ -red jest kodowany

Tabela 1. Wybrane polimorfizmy badane pod względem asocjacji z łagodnym rozrostem prostaty

Gen / Polimorfizm	Liczba pacjentów z BPH	Wynik	Cytowanie	
Receptor androgenowy	CAG polimorfizm <21 to >23 w (CAG)n	126	NS	<i>Biolchi i wsp., 2012</i>
	<19 w (CAG)n	40	S	<i>Krishnaswamy i wsp., 2006</i>
	<19 w (CAG)n	74	NS	<i>Schatzl i wsp., 2002</i>
Receptor witaminy D	BsmI, ApaI & TaqI	209	S	<i>Zamuda i wsp., 2000</i>
	Intron 8 BsmI (10,438,141 C→T)	44	NS	<i>Chaimuangraj i wsp., 2006</i>
	Intron 8 Apa I (10,382,143 C→A)			
	Ekson 9 TaqI (10,382,063 A→G)			
	FokI	189	NS	<i>Huang i wsp., 2006</i>
	TaqI	98	NS	<i>Bousema i wsp., 2000</i>
Taq-I i Bsm-I, Taq-I	160	S	<i>Manchanda i wsp., 2010</i>	
Inhibitor proteazy serynowej, typu 1	TaqI Ekson 9 (10,382,063, A→G)	209	S	<i>Habuchi i wsp., 2000</i>
	<i>SPINK1</i> rs10035432	96	S	<i>Winchester i wsp., 2015</i>
5α-reduktaza typu 2	<i>SRD5A2</i> rs523349 rs9282858	39	S	<i>Zeng i wsp., 2017</i>
	<i>SRD5A1</i> rs6884552 rs3797177	426	S	<i>Gu i wsp., 2013</i>
5α-reduktaza typu 1	<i>SRD5A1</i> Ala49Thr	39	S	<i>Izmirli i wsp., 2011</i>
	<i>GSTM1</i> <i>GSTT1</i> Podwójna delecja ( <i>GSTM1</i> -/ <i>GSTT1</i> -)	53	S	<i>Kumar i wsp., 2011</i>
Geny homeotyczne	<i>NKX3.1</i> Nukleotyd 154 (C→T)	62	S	<i>Ortner i wsp., 2006</i>
Adiponektyna	<i>ACDC</i> rs16861205 rs182052	426	S	<i>Gu i wsp., 2017</i>

BPH – łagodny rozrost prostaty, S – wynik istotny statystycznie, NS – wynik nieistotny statystycznie



Ryc. 1. Szlaki hormonalne i polimorfizmy genetyczne w etiologii i przebiegu łagodnego rozrostu prostaty. Na rycinie przedstawiono wybrane geny docelowe i ich miejsca polimorficzne (żółte tło) kojarzone z ryzykiem rozrostu prostaty. Czerwone strzałki – negatywne sprzężenie zwrotne. A – adenina, ACTH – hormon adrenokortykotropowy, AKR1C3 – gen kodujący aldo-keto reduktazę, rodzina 1, członek 3, AR – gen kodujący receptor androgenowy, DHEA – dehydroepiandrosteron, DHEAS – siarczan dehydroepiandrosteronu, DHT – dihydrotestosteron, C – cytozyna, CRH – hormon uwalniający kortykotropinę, FSH – hormon folikulotropowy, G – guanina, HSD3B1 – gen kodujący 3β-hydroksyΔ5-steroidową dehydrogenazę 2, IGF – gen kodujący insulinopodobny czynnik wzrostu, LH – hormon luteinizujący, LHRH – uwalnianie hormonu luteinizującego, NKX3.1 – gen homeotyczny, specyficzny dla gruczołu krokowego, kodujący czynniki transkrypcyjne, SRD5A2 – gen kodujący 5α-reduktazę typu 1, LUTS – objawy dolnych dróg moczowych, T – tymina, TGF-β – gen kodujący transformujący czynnik wzrostu β, VDR – gen kodujący receptor witaminy D



Table 1. Selected polymorphisms tested for association with benign prostatic hyperplasia

Target Gene / Polymorphic Site	BPH Patients	Significant association	References	
Androgen receptor	CAG polymorphism <21 to >23 of (CAG) <sub>n</sub>	126	NS	<i>Biolchi et al., 2012</i>
	<19 of (CAG) <sub>n</sub>	40	S	<i>Krishnaswamy et al., 2006</i>
	<19 of (CAG) <sub>n</sub>	74	NS	<i>Schatzl et al., 2002</i>
Vitamin D receptor	BsmI, ApaI & TaqI	209	S	<i>Zamuda et al., 2000</i>
	Intron 8 BsmI (10,438,141 C→T)	44	NS	<i>Chaimuangraj et al., 2006</i>
	Intron 8 Apa I (10,382,143 C→A)			
	Exon 9 TaqI (10,382,063 A→G)			
	Fok-I	189	NS	<i>Huang et al., 2006</i>
	TaqI	98	NS	<i>Bousema i wsp., 2000</i>
Taq-I i Bsm-I, Taq-I	160	S	<i>Manchanda et al., 2010</i>	
Serine protease inhibitor kazal-type 1	<i>SPINK1</i> rs10035432	96	S	<i>Winchester et al., 2015</i>
	<i>SRD5A2</i> rs523349 rs9282858	39	S	<i>Zeng et al., 2017</i>
<i>SRD5A1</i> rs6884552 rs3797177				
	5α-reductase type 1	<i>SRD5A1</i> Ala49Thr	39	S
Glutathione S-transferas		<i>GSTM1</i>	53	S
	<i>GSTT1</i>			
	Double deletion ( <i>GSTM1</i> / <i>GSTT1</i> -)			
Homeotic gene	<i>NKX3.1</i> Nucleotide 154 (C→T)	62	S	<i>Ortner et al., 2006</i>
Adiponectin	<i>ACDC</i> rs16861205 rs182052	426	S	<i>Gu et al., 2017</i>

BPH – benign prostatic hyperplasia, S – statistically significant, NS – non statistically significant

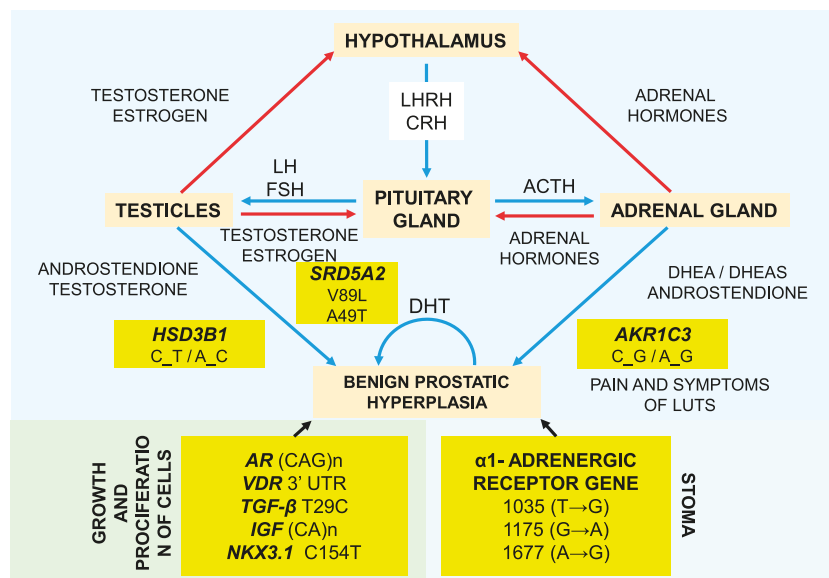


Fig. 1. Hormonal pathways and gene polymorphisms in the etiology and course of benign prostatic hyperplasia. The figure shows the selected target genes and their polymorphic sites (yellow background) associated with the risk of prostatic hyperplasia. Red arrows – negative feedback. A – adenine, ACTH – adrenocorticotrophic hormone, AKR1C3 – aldo-keto reductase family 1 member C3 gene, AR – androgen receptor gene, C – cytosine, CRH – corticotrophm-releasing hormone, DHEA – dehydroepiandrosterone, DHEAS – dehydroepiandrosterone sulfate, DHT – dihydrotestosterone, FSH – follicle-stimulating hormone, G – guanine, HSD3B1 – 3β-hydroxyΔ5-steroid dehydrogenase gene, IGF – insulin-like growth factor gene, LH – luteinising hormone, LHRH – luteinising hormone-releasing hormone, LUTS – lower urinary tract symptoms, NKX3.1 – NK3 homeobox 1, SRD5A2 – 5α-reductase type1 gene, T – thymine, TGF-β – transforming growth factor β gene, VDR – vitamin D receptor gene

przez gen *SRD5A1* (ang. *5 $\alpha$ -reductase type 1 gene*), który zlokalizowany jest na krótkim ramieniu chromosomu 5. Izoenzym typu 1 występuje głównie w mikrosomach komórek. Natomiast typu 2 enzymu kodowany jest przez gen *SRD5A2* (ang. *5 $\alpha$ -reductase type 2 gene*) znajdujący się na krótkim ramieniu chromosomu 2 (Lévesque i wsp., 2014). Izoenzym ten występuje zarówno w komórkach frakcji jądrowej, jak i mikrosomalnej. Oba typy 5 $\alpha$ -red mogą występować w komórkach prawie całego organizmu, jednak poszczególne izotypy wykazują dominację w różnych kankach i narządach. Typ 1 został zidentyfikowany poza narządami płciowymi – w skórze, w wątrobie, naskórku i w gruczołach łojowych, a jego deficyt nie powoduje zaburzeń różnicowania płci (Hochberg i wsp., 1996). Natomiast typ 2 5 $\alpha$ -red jest charakterystyczny dla prostaty, skóry okolicy narządów płciowych, przewodów wyprowadzających gruczołów łojowych oraz mieszków włosowych. Niedobór 5 $\alpha$ -red typu 2 powoduje zaburzenia różnicowania męskich narządów płciowych (Martyniuk i wsp., 2013).

W gruczole krokowym z BPH występują dwa typy 5 $\alpha$ -red. W komórkach nabłonka prostaty można obserwować zarówno typ 1, jak i 2, natomiast w komórkach zrębu tylko typ 2 (Wang i wsp., 2017).

Warianty polimorficzne genów *SDR5A1* i *SRD5A2* mogą mieć wpływ na funkcje i wielkość prostaty w przebiegu BPH (El Ezzi i wsp., 2017), a także na ekspresję hormonów istotnych w etiologii choroby, przez co może od nich zależeć indywidualna zmienność skuteczności leczenia pacjenta (Makridakis i wsp., 2000).

Związek pomiędzy częstością występowania chorób prostaty a różnymi polimorfizmami w obrębie genu *SRD5A2* został udokumentowany (El Ezzi i wsp., 2017). Niewiele jest jednak doniesień dotyczących zależności pomiędzy polimorfizmem genu *SRD5A1* a BPH (Gu i wsp., 2013).

Ryzyko wystąpienia BPH u mężczyzn powiązane z liczbą powtórzeń TA w genie *SRD5A2*. Większa liczba powtórzeń może wiązać się z prewencją BPH, jednak nie z ryzykiem wystąpienia raka prostaty (PCa, ang. *prostate cancer*). Kolejny polimorfizm w tym genie, w locus V89L, wskazujący na obecność genotypu VV (VV vs. VL+LL), istotnie korelował ze zwiększonym ryzykiem BPH (Choubey i wsp., 2015; El Ezzi i wsp., 2014), co również wykazano w analizie polimorfizmu Ala49Thr w obrębie tego genu (Izmirli i wsp., 2011). Z kolei wariant polimorficzny genu *SDR5A2* (R- 5'GCCAGCTGGCAGAACGCCAGGAGAC3') był związany ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nowotworów prostaty (El Ezzi i wsp., 2017). Wykazano również możliwość istnienia biochemicznej drogi przekształcającej androgeny do estrogenów w przypadku braku ekspresji genu *SRD5A2* w komórkach prostaty. Epigenetyczne wyciszenie tego genu może wpływać na homeostazę i wzrost objętości prostaty (Zeng i wsp., 2017).

Stwierdzono także zależność pomiędzy wariantami polimorficznymi genów *SRD5A1* (rs688455 i rs3797177)

i *SRD5A2* (rs523349) a skutecznością leczenia BPH z użyciem inhibitorów 5 $\alpha$ -red typu 2 i leków działających na receptory  $\alpha$ -adrenergiczne. Głównym kryterium oceniającym efekt terapeutyczny działania powyższych leków były zmiany dotyczące objętości gruczołu korkowego (Gu i wsp., 2013). Z drugiej jednak strony, istnieją doniesienia naukowe zaprzeczające istnieniu zależności pomiędzy BPH a wariantem polimorficznym genu *SRD5A2* (liczbą powtórzeń TA oraz mutacjami V89L i A49T), a nawet sugerujące jego działanie ochronne (Azzouzi i wsp., 2002). Warto również zauważyć, że polimorfizmy genu *SRD5A2* mogą być powiązane ze zmianami stężenia parametrów metabolicznych (np. HDL – lipoproteina wysokiej gęstości), hormonalnych (np. wolny testosteron, insulina) oraz glikoproteiny wiążącej hormony płciowe (SHBG, ang. *sex hormone binding globulin*) u pacjentów ze zdiagnozowanym BPH (Ryl i wsp., 2017). Wykazano, że polimorfizm genu *SDR5A2* rs12470143 może wpływać na zaburzenia profilu lipidowego oraz na częstość występowania i dziedziczenie predyspozycji do wystąpienia zespołu metabolicznego u pacjentów. Analiza częstości występowania tego polimorfizmu w grupie pacjentów z BPH mogłaby być korzystna w ocenie ryzyka zachorowania i programowaniu leczenia schorzeń towarzyszących u pacjentów z BPH.

## Warianty genu receptora witaminy D

Witamina D jest związkiem zaangażowanym w homeostazę wapnia. Reguluje również wzrost i różnicowanie różnych typów komórek poprzez wiązanie ze swoistym receptorem (VDR, ang. *vitamin D receptor*) (Espinosa i wsp., 2013). Receptory dla witaminy D pośredniczą w działaniu ich ligandu – 1,25-dihydroksywitaminy D<sub>3</sub>. Mają one wpływ na kontrolę ekspresji wrażliwych na hormony genów (Morrison i wsp., 1994). W genie kodującym receptor dla witaminy D (VDR, ang. *vitamin D receptor gene*) zidentyfikowano kilka polimorfizmów i zbadano ich znaczenie funkcjonalne i potencjalny wpływ na podatność na zachorowanie na różne choroby (Zamuda i wsp., 2000). Badania epidemiologiczne wykazały, że niektóre allele genów VDR mogą być związane z gęstością mineralną tkanki kostnej, osteomalacją, nadczynnością przytarczyc, cukrzycą typu 2, a także z chorobą zwyrodnieniową stawów (Carling i wsp., 1997).

Uważa się, że oddziaływanie witaminy D z VDR wpływa na aktywację AR i rozwój BPH (Blazer i wsp., 2000). Witamina D<sub>3</sub> i niektóre jej analogi zostały opisane jako silne regulatory wzrostu i różnicowania izolowanych komórek nabłonkowych prostaty (Crescioli i wsp., 2000). Stwierdzono również, że związki wykazujące antagonizm względem VDR mogą być skuteczne w leczeniu pacjentów z BPH (Adorini i wsp., 2007). W badaniach *in vivo* zaobserwowano również, że przy skrajnie niskich stężeniach testosteronu 1,25-D<sub>3</sub> może wywierać działanie

stymulujące na wzrost podścieliska gruczołu krokowego (Konety i wsp., 1996). Odkryto również, że niskie stężenia witaminy D wiąże się ze zwiększeniem objętości gruczołu, jak również jest niezależnym czynnikiem ryzyka choroby (Hammarsten i wsp., 2006). Ponadto wykazano, że polimorfizmy genu *VDR* są związane z ryzykiem raka prostaty (Habuchi i wsp., 2000).

Ludzki gen *VDR* znajduje się w locus 12q13-14 i jest uważany za główny gen, który określa stężenie *VDR* w komórkach. Receptor *VDR* jest członkiem rodziny receptorów hormonów jądrowych, które wpływają na funkcje genów zaangażowanych w regulację komórkową, wzrost i odporność. Gen *VDR* składa się z dziewięciu eksonów i w jego obrębie wykazano 11 polimorfizmów typu pojedynczych nukleotydów (SNP, ang. *single nucleotide polymorphism*), głównie w obrębie intronu 8 i eksonu 9 (Ruan i wsp., 2015).

Najczęstszymi haplotypami<sup>1</sup> *VDR* są BsmI, ApaI i TaqI, które występują jako miejsca polimorficzne w obszarze intronu 8 i eksonu 9 w pobliżu końca 3' genu *VDR* (Carling i wsp., 1997; Chaimuangraj i wsp., 2006; Colombini et al., 2016). Polimorfizm FokI w regionie promotora genu związany jest z nieswoistym stanem zapalnym (Ruan i wsp., 2015). Zapalenie gruczołu krokowego może być ważnym czynnikiem progresji klinicznej BPH (Gandaglia i wsp., 2013).

## Gen *SPINK1*

Gen *SPINK1* (ang. *serine peptidase inhibitor, Kazal type 1*) zlokalizowany jest na długim ramieniu chromosomu 5 (5q32). Koduje on 56-peptydowy aminokwas – inhibitor proteazy serynowej typu 1, który jest białkiem ostrej fazy wytwarzanym w trzustce. Początkowo gen *SPINK1* był uważany za czynnik, który zapobiega przedwczesnej aktywacji trypsynogenu, tym samym chroniący integralność komórek groniastych i zapobiegający samoczynnemu strawieniu trzustki (Paju i wsp., 2006). Jednak w późniejszych latach wykazano, że gen *SPINK1* może odgrywać też rolę w procesach naprawczych tkanek, a także uczestniczyć w procesie apoptozy i wpływać na czynniki wzrostu w innych narządach (Ma i wsp., 2013, Räsänen i wsp., 2016).

Promotor *SPINK1* zawiera sekwencję konsensusową „TTGNNGNAATG” dla czynnika jądrowego – miejsce wiązania czynnika transkrypcyjnego IL-6 (NF-IL6, ang. *nuclear factor interleukin 6*). Sekwencja ta jest fragmentem DNA o wielkości 40 pz (Yasuda i wsp., 1993). Istnieją doniesienia naukowe o możliwym związku pomiędzy wariantem polimorficznym promotora *SPINK1* rs10035432i a ryzykiem wystąpienia i rozwoju BPH u pacjentów. Nadmierną ekspresję tego polimorfizmu wykazano w linii komórkowej BPH (Winchester i wsp., 2015).

<sup>1</sup> Haplotyp – zestaw markerów genetycznych np. polimorfizmów pojedynczych nukleotydów, położonych na jednej chromatydzie, który dziedycznie się jako zestaw sprzężonych ze sobą alleli (przyp. red.)

## Geny *GSTM1* i *GSTT1*

Reaktywne formy tlen (RFT, ang. *reactive oxygen species*) są związane z etiologią zarówno BPH, jak i nowotworów prostaty. Stres oksydacyjny może wynikać ze zwiększonej ilości wolnych rodników i/lub zmniejszonych poziomów ich przeciwutleniaczy. Efektem tego są patologiczne zmiany w komórkach, tkankach oraz w narządach (Aydin i wsp., 2006).

S-transferazy glutationowe (GST, ang. *glutathione S-transferas*) to rodzina enzymów ksenobiotycznych drugiej fazy, których rolą jest ochrona komórek i tkanek przed utlenianiem przez sprzężenie glutationu ze związkami elektrofilowymi, co w efekcie powoduje detoksykację toksycznych związków w organizmie (Ntais i wsp., 2005). Różnice w genach kodujących warianty polimorficzne GST mogą zmieniać katalityczną skuteczność izoenzymów, a w konsekwencji prowadzić do zwiększenia podatności komórek i tkanek na zmiany patologiczne (Mittal i wsp., 2009).

Badania genetyczne polimorfizmów genów *GSTM1* (ang. *glutathione S-transferase  $\mu$  1 gene*) lub *GSTT1* (ang. *glutathione S-transferase  $\theta$  1 gene*) – kodujących białka z rodziny GST – wskazują na istnienie relacji pomiędzy ekspresją tych genów a ryzykiem wystąpienia łagodnego rozrostu prostaty. Badania wykazały zwiększone ryzyko podatności na BPH u pacjentów z genotypem zerowym *GSTM1*, którzy palili papierosy, używali tytoniu do żucia oraz spożywali alkohol (Mittal i wsp., 2009). Znacznie wyższe poziomy malondialdehydu, który jest markerem stresu oksydacyjnego, zaobserwowano u pacjentów z BPH o genotypie *GSTM1*- / *GSTT1*+ w porównaniu z pacjentami z genotypem *GSTM1*+ / *GSTT1*+. Zależności tej nie obserwuje się u pacjentów z PCa (Kumar i wsp., 2011).

## Geny z rodziny *CYP17*

Testosteron jest syntetyzowany z cholesterolu w wyniku wielu reakcji enzymatycznych z udziałem kompleksu enzymatycznego 17 $\alpha$ -hydroksylaza/17,20 liaza (P450c17, ang. *17 $\alpha$ -hydroksylase/17,20 lyase enzyme complex*). Gen kodujący ten kompleks (*CYP17*, ang. *17 $\alpha$ -hydroksylase/17,20 lyase gene*) znajduje się na długim ramieniu chromosomu 10 (10q24.3), ma długość 6569 pz i składa się z 8 eksonów. Kompleks enzymatyczny P450c17 pośredniczy w konwersji pregnenolonu do dehydroepiandrosteronu, androstendionu od progesteronu oraz w wytwarzaniu prekursorów testosteronu i estrogeny. Androgeny te mogą następnie przekształcić się w estron, testosteron i estradiol (Galbraith i wsp., 1997).

W genie *CYP17* występują liczne mutacje, z których większość jest niezwykle rzadka (Lumey, 1996). Opisano wiele polimorfizmów (Kumar i wsp., 2010, 2014), ale tylko SNP w 5' nieulegającym translacji regionie promotora (5'UTR) *CYP17* został bezpośrednio powiązany zarówno z rozrostem, jak i z neoplazją komórek

prostaty. Nieulegający translacji region 5' promotora *CYP17* zawiera polimorfizm dotyczący mutacji punktowej pojedynczej pary zasad – tranzycja T na C. Zmiana ta może powodować dodatkową aktywność promotora ze zwiększoną szybkością transkrypcji matrycowego RNA (mRNA, ang. *messenger RNA*) *CYP17*, co z kolei zwiększa aktywność enzymów cytochromu P450c17. W konsekwencji powoduje to zwiększenie intensywności podziałów komórek w gruczole krokowym, co zwiększa ryzyko BPH (*Ananthan i wsp., 2016*).

Warto podkreślić, że wiele enzymów kodowanych przez geny z rodziny *CYP* może mieć wpływ na obraz kliniczny i występowanie BPH. Enzymy *CYP1A1* (ang. *cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 1*) i *CYP1B1* (ang. *cytochrome P450 family 1 subfamily B member 1*) biorą udział w hydroksylacji estrogenów do 2-hydroksy estrogenu (2-OH HE) i 4-hydroksy estrogenu (4-OH HE) (*Kumar i wsp., 2009*). Polimorfizmy w genie kodującym *CYP1A1*, nazwane M1 i M2, modyfikują aktywność enzymu, co przejawia się zmienionym metabolizmem hormonów steroidowych i środowiskowych czynników rakotwórczych, które mogą wpływać na nasilenie progresji nowotworów i ryzyko innych chorób, takich jak zapalenie tętnic, alergię czy zapalenie skóry (*Singh i wsp., 2011*). Polimorfizm M1 to tranzycja T na C. Wykazano, że wpływa na indukowalność enzymów. Z kolei polimorfizm M2 to tranzycja A na G, który zwiększa aktywność enzymów (*Marinkovic i wsp., 2013*). Ponadto 5 różnych polimorfizmów w genie kodującym *CYP1B1* (substytucja Arg na Gly (*CYP1B1/2*), Ala do Ser (*CYP1B1/2*), Leu na Val (*CYP1B1/3*), Asn na Ser (*CYP1B1/4*) i Ala do Gly (*CYP1B1/7*)) może mieć wpływ na metabolizm hormonów steroidowych w gruczole krokowym (*Kumar i wsp., 2009*).

## ■ Gen *ACDC*

Adiponektyna jest peptydem, który wydzielany jest przez komórki tkanki tłuszczowej. Jest ona kodowana przez gen *ACDC* (ang. *adiponectin gene*), który ulega ekspresji jedynie w tkance tłuszczowej. Gen ten znajduje się na długim ramieniu chromosomu 3 (3q27), ma długość 16 kbp i zbudowany jest z 3 eksonów oraz 2 intronów (*Maeda i wsp., 2001*). Wykazano, że w regulacji ekspresji genu *ACDC* może brać udział wiele czynników, takich jak objętość tkanki tłuszczowej i stężenie insuliny, a także stężenie insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1, ang. *insulin like growth factor 1*), czynnika martwicy nowotworu  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , ang. *tumor necrosis factor  $\alpha$* ), glikokortykoidów, aktywacja układu  $\beta$ -adrenergicznego i receptory aktywowane przez proliferatory peroksyosomów  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ , ang. *peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$* ) (*Fasshauer i wsp., 2001*). Adiponektyna wywiera działanie poprzez wpływ na receptor błonowy. Występują dwie izoformy receptora: Adipo R1 (ang. *adiponectin receptor 1*) i R2 (ang. *adiponectin receptor 2*), które różnią się umiejscowieniem ich genów i lokalizacją

narządową (*Yamauchi i wsp., 2003*). Mutacje w genie *ACDC* mogą wpływać na stężenie adiponektyny w surowicy, co może przyczyniać się do zaburzeń metabolizmu na poziomie komórkowym, a w konsekwencji powodować nieprawidłowy wzrost komórek prostaty (*Kaklamani i wsp., 2011*).

Adiponektyna bierze udział w regulacji proliferacji i apoptozy komórek oraz w metabolizmie glukozy i kwasów tłuszczowych (*Ruhl i wsp., 2016*). W badaniach epidemiologicznych przeanalizowano zależność pomiędzy stężeniem adiponektyny w krwi a wystąpieniem i rozwojem rozrostu prostaty (*Gorbachinsky i wsp., 2010*). Stwierdzono odwrotną zależność pomiędzy stężeniem adiponektyny w surowicy a rozwojem BPH oraz objętością gruczołu ocenianego z wykorzystaniem ultrasonografii (*Haghsheno i wsp., 2013*). Warto podkreślić, że pojawia się coraz więcej doniesień naukowych wykazujących istnienie bezpośredniej i pośredniej zależności pomiędzy stężeniem adiponektyny a patogenezą BPH. Wykazano występowanie obu izoform receptora: Adipo R1 i Adipo R2 na komórkach gruczołu krokowego, które mogą wpływać na regulację częstości proliferacji komórek gruczołu i na ich apoptozę (*Mistry i wsp., 2006*). Ponadto od stężenia adiponektyny zależy wrażliwość komórek na insulinę, a insulinooporność jest jednym ze znanych z czynników powodujących wzrost objętości stercza i nasilenie objawów ze strony dolnych dróg moczowych (*Rohrmann i wsp., 2005*). Wyniki najnowszych badań sugerują, że dwa SNP (rs16861205 i rs182052) w genie *ACDC* mogą służyć jako użyteczne narzędzia w prognozowaniu ryzyka wystąpienia BPH oraz oceny rokowania u pacjentów z BPH (*Gu i wsp., 2017*).

## ■ Geny homeotyczne

Geny homeotyczne (ang. *homeobox genes*) to rodzina genów o dużej niejednorodności genetycznej. Produkty ekspresji tych genów są zaangażowane w regulację rozwoju morfologicznego poszczególnych części ciała na różnych etapach rozwoju zarodkowego. Mutacje w genach homeotycznych z reguły nie powodują negatywnych zmian w budowie segmentów ciała, jednak mogą powodować błędną informację dotyczącą ich pozycji (*Javed i wsp., 2014*).

Jednym z genów należących do tej grupy jest *NKX3.1* (ang. *NK3 homeobox 1*) – gen specyficznym dla gruczołu krokowego, kodujący czynniki transkrypcyjne, który zlokalizowany jest na krótkim ramieniu chromosomu 8 (8p21.2). Ekspresja tego genu jest obserwowana głównie w nabłonku gruczołu. Wykazano, że wpływa on na różnicowanie oraz na hamowanie wzrostu komórek nabłonka prostaty podczas rozwoju człowieka (*Qing i wsp., 2017*). Fakt ten sugeruje, że ryzyko wystąpienia rozrostu prostaty może być inicjowane już w czasie rozwoju gruczołu w życiu płodowym (*Konwar i wsp., 2008*). Ponadto mutacja w miejscu polimorficznym nukleotydu 154

(C154T) w tym genie ma związek z ryzykiem rozwoju BPH (*Ortner i wsp., 2006*).

Warto zauważyć również, że chromosom 8 jest regionem, który często ulega utracie heterozygotyczności, która związana jest z odróżnicowaniem tkanki i utratą odpowiedzi androgenowej podczas progresji raka gruczołu krokowego. Częstość utraty heterozygotyczności na chromosomie 8 zwiększa się wraz ze stopniem zaawansowania PCa (*Gurel i wsp., 2010*).

## Podsumowanie

Łagodny rozrost prostaty jest chorobą o złożonej patologii, w której komponent genetyczny wciąż jest słabo poznany. Badania genetyczne mogą odegrać dużą rolę w wyjaśnieniu przyczyn choroby oraz w szukaniu nowych czynników ryzyka. Jednak przedstawione w dostępnym na ten temat piśmiennictwie dowody są ciągle niewystarczające, by wytypować kluczowe geny dla diagnostyki i rozwoju BPH, a przeprowadzone badania mają wiele ograniczeń. Jednak powiązanie wybranych polimorfizmów ze ścieżkami biologicznymi istotnymi w ocenie ryzyka PBH daje możliwość lepszego zrozumienia podłoża choroby. Ponadto istotne wydaje się badanie farmakogenomiki BPH w różnych populacjach etnicznych, szczególnie w kohortach o dużych rozmiarach.

## Podziękowania

Badania zostały sfinansowane z funduszy Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie (numer projektu: WNoZ-322-03/S/16/2018)

## Piśmiennictwo

Adorini L., Penna G., Amuchastegui S.: Inhibition of prostate growth and inflammation by the vitamin D receptor agonist BXL-628 (elocalcitol). *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007, 103, 689–693. doi: 10.1016/j.jsbmb.2006.12.065, PMID: 17241782.

Ahmad M., Suhail N., Mansoor T., Banu N., Ahmad S.: Evaluation of oxidative stress and DNA damage in benign prostatic hyperplasia patients and comparison with controls. *Indian J Clin Biochem.* 27, 385–388, 2012. doi: 10.1007/s12291-012-0229-4. PMID: 24082465.

Ananthan V., Presanna B., Pragna. B., Dolia K., Ramadesikan V.K., Sumathy S. *i wsp.*: Association of CYP17 gene polymorphism with benign prostatic hyperplasia. *Sch J App Med Sci.* 2016, 4, 2630–2635. doi: 10.21276/sjams.2016.4.7.70.

Aydin A., Arsova-Sarafinowska Z., Sayal A., Eken A., Erdem O., Erten K. *i wsp.*: Oxidative stress and antioxidant status in non-metastatic prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Clin Biochem.* 2006, 39, 176–179. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2005.11.018 PMID: 16413012

Azzouzi A.R., Cochand-Priollet B., Mangin P., Fournier G., Berthon P., Latil A. *i wsp.*: Impact of constitutional genetic variation in androgen/oestrogen-regulating genes on age-related changes in human prostate. *Eur J Endocrinol.* 2002, 147, 479–484. PMID: 12370109.

Barresi V., Signorelli S.S., Musso N., Anzaldi M., Fiore V., Alberghina M. *i wsp.*: ICAM-1 and SRD5A1 gene polymorphisms in symptomatic peripheral artery

disease. *Vasc Med.* 2014, 19, 175–181. doi: 10.1177/1358863X14532705. PMID:24879712

Barry M.J., Collins M.M.: Benign prostatic hyperplasia and prostatitis. W: Goldman's Cecil Medicine. red: Goldman L., Schafer A.I.: Elsevier. New York: 2011, 805–810.

Biolchi V., Silva N.B., Koff W., Brum I.S.: Androgen receptor CAG polymorphism and the risk of benign prostatic hyperplasia in a Brazilian population. *Int Braz J Urol.* 2012, 38, 373–379. PMID: 22765868.

Blazer D.G. 3rd, Umbach D.M., Bostick R.M.: Vitamin D receptor polymorphisms and prostate cancer. *Mol Carcinogenesis.* 2000, 27, 18–23. PMID: 10642433.

Bousema T.J., Bussemakers M.J.G., van Houwelingen K.P.: Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and the androgen receptor gene and the risk of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2000, 37, 234–238. doi: 10.1159/000020124. PMID: 10705205.

Carling T., Kindmark A., Hellman P., Holmberg L., Akerstrom G., Rastad J.: Vitamin D receptor alleles b, a, and T: risk factors for sporadic primary hyperparathyroidism (HPT) but not HPT of uremia or MEN 1. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997, 231, 329–332. doi: 10.1006/bbrc.1997.6086. PMID: 9070272.

Chaimuangraj S., Thammachoti R., Ongphiphadhanakul B.: Lack of association of VDR polymorphisms with Thai prostate cancer as compared with benign prostate hyperplasia and controls. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2006, 7, 136–139. PMID: 16629532.

Choubey V.K., Sankhwar S.N., Carlus S.J., Singh A.N., Dalela D., Thangaraj K. *i wsp.*: SRD5A2 gene polymorphisms and the risk of benign prostatic hyperplasia but not prostate cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015, 16, 1033–1036. PMID: 25735326.

Colombini A., Brayda-Bruno M., Lombardi G., Croiset S.J., Ceriani C., Buligan C. *i wsp.*: BsmI, ApaI and TaqI Polymorphisms in the Vitamin D Receptor Gene (VDR) and Association with Lumbar Spine Pathologies: An Italian Case-Control Study. *PLoS One.* 2016, 5, 11(5):e0155004. doi: 10.1371/journal.pone.0155004. PMID: 27149110.

Crescioli C., Maggie M., Vannelli G.B.: Effect of a vitamin D3 analogue on keratinocyte growth factor-induced cell proliferation in benign prostate hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000, 85, 2576–2583. doi: 10.1210/jcem.85.7.6690. PMID: 10902811.

El Ezzi A.A., Baker M.T., Zaidan W.R., Hraiki K.M., El Saidi M.A., Kuddus R.H.: Association of polymorphisms in the VDR, CYP17 and SRD5A2 genes and prostate cancer among lebanese men. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017, 18, 93–100. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.1.93. PMID: 28240015.

El Ezzi A.A., Zaidan W.R., El-Saidi M.A., Al-Ahmadieh N., Mortenson J.B., Kuddus R.H.: Association of benign prostate hyperplasia with polymorphisms in VDR, CYP17, and SRD5A2 genes among Lebanese men. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014, 15, 1255–1262. PMID: 24606449.

Ellem S.J., Risbridger G.P.: The dual, opposing roles of estrogen in the prostate. *Ann N Y Acad Sci.* 2009, 1155, 174–186. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04360.x. PMID: 19250203.

Espinosa G., Esposito R., Kazzazi A., Djavan B.: Vitamin D and benign prostatic hyperplasia-areview. *CJU Internationa.* 2013, 20, 4, 6820–6825. PMID: 23930605.

Fasshauer M., Klein J., Neumann S., Eszlinger M., Paschke R.: Adiponectin gene expression is inhibited by beta-adrenergic stimulation via protein kinase A in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett.* 2001, 507, 142–146. PMID: 11684087.

Galbraith S.M., Duchesne G.M.: Androgens and prostate cancer: biology, pathology and hormonal therapy. *Eur J Cancer.* 1997, 33, 545–554. doi: 10.1016/S0959-8049(96)00444-3.

Gandaglia G., Briganti A., Gontero P., Mondaini N., Novara G., Salonia A. *i wsp.*: The role of chronic prostatic inflammation in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia (BPH). *BJU International.* 2013, 112, 432–441. doi: 10.1111/bju.12118.

Giles G.G., Severi G., English D.R., McCredie M.R., Macinnis R., Boyle P. *i wsp.*: Early growth, adult body size and prostate cancer risk. *Int J Cancer.* 2003, 103, 241–245.

Gorbachinsky I., Akpınar H., Assimos D.G.: Metabolic syndrome and urologic diseases. *Rev Urol.* 2010, 12, 157–180. doi 10.1002/ijc.10810.

- Gu X., Na R., Huang T., Wang L., Tao S., Tian L. *i wsp.*: SRD5A1 and SRD5A2 are associated with treatment for benign prostatic hyperplasia with the combination of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors and  $\alpha$ -adrenergic receptor antagonists. *J Urol.* 2013, 190, 615–619. doi: 10.1016/j.juro.2013.03.024. doi: 10.1016/j.juro.2013.03.024. PMID: 23499746.
- Gu X., Xu D., Huang T., Duan L., Jiao Y., Qi J.: Clinical significance of single nucleotide polymorphisms of adiponectin gene in Chinese benign prostatic hyperplasia patients, *Int J Clin Exp Pathol* 2017, 10, 2169–2174.
- Gurel B., Ali T.Z., Montgomery E.A., Begum S., Hicks J., Goggins M. *i wsp.*: NKX3.1 as a marker of prostatic origin in metastatic tumors. *Am J Surg Pathol.* 2010, 34, 1097–1105. doi:10.1097/PAS.0b013e3181e6cbf3. PMC 3072223. PMID 20588175.
- Habuchi T., Suzuki T., Sasaki R.: Association of vitamin D receptor gene polymorphism with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia in a Japanese population. *Cancer Res.* 2000, 60, 305–308. PMID: 10667581.
- Haghsheeno M.A., Mellstrom D., Behre C.J., Damber J.E., Johansson H., Karlsson M. *i wsp.*: Low 25-OH vitamin D is associated with benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2013, 190, 608–614. doi: 10.1016/j.juro.2013.01.104. PMID: 23399651.
- Hammarsten J., Damber J.E., Johnell O.: A low vitamin D level is an independent risk factor for the development of benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2006, 68, 5.
- Ho C.K., Habib F.K.: Estrogen and androgen signaling in the pathogenesis of BPH. *Nat Rev Urol.* 2011, 8, 29–41. doi: 10.1038/nrurol.2010.207. PMID: 21228820.
- Hochberg Z., Chayen R., Reiss N., Falik Z., Makler A., Munichor M. *i wsp.*: Clinical, biochemical, and genetic findings in a large pedigree of male and female patients with 5 alpha-reductase 2 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996, 81, 2821–2827. doi: 10.1210/jcem.81.8.8768837. PMID: 8768837.
- Huang S., Huang C., Wu W.: Association of vitamin D receptor FokI polymorphism with prostate cancer risk, clinicopathological features and recurrence of prostate specific antigen after radical prostatectomy. *Int J Cancer.* 2006, 119, 1902–1907. doi: 10.1002/ijc.22053. PMID: 16708371.
- Izmirli M., Arikani B., Bayazit Y., Alptekin D.: Associations of polymorphisms in HPC2/ELAC2 and SRD5A2 genes with benign prostate hyperplasia in Turkish men. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011, 12, 731–733. PMID: 21627373.
- Javed S., Langley S.E.: Importance of HOX genes in normal prostate gland formation, prostate cancer development and its early detection. *BJU Int.* 2014, 113, 535–540. doi: 10.1111/bju.12269. PMID: 23937390.
- Kaklamani V., Yi N., Zhang K., Sadim M., Offit K., Oddoux C. *i wsp.*: Polymorphisms of ADIPOQ and ADIPOR1 and prostate cancer risk. *Metabolism.* 2011, 60, 1234–1243. doi: 10.1016/j.metabol.2011.01.005. PMID: 21397927.
- Konety B.R., Schwartz G.G., Acinerno J.S., Becich M.J., Getzenberg R.H.: The role of vitamin D in normal prostate growth and differentiation. *Cell Growth Differ.* 1996, 7, 1563–1570. PMID: 8930406.
- Konwar R., Chattopadhyay N., Bid H.K.: Genetic polymorphism and pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 2008, 102, 536–544. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.07667.x. PMID: 18410432.
- Kramer G., Steiner G.E., Handisurya A., Stix U., Haitel A., Knerer B. *i wsp.*: Increased expression of lymphocyte-derived cytokines in benign hyperplastic prostate tissue, identification of the producing cell types, and effect of differentially expressed cytokines on stromal cell proliferation. *Prostate.* 2002, 52, 43–58. doi: 10.1002/pros.10084. PMID: 11992619
- Krishnaswamy V., Kumarasamy T., Venkatesan V., Shroff S., Jayanth V.R., Paul S.F.: South Indian men with reduced CAG repeat length in the androgen receptor gene have an increased risk of prostate cancer. *J Hum Genet.* 2006, 51, 254–257. doi: 10.1007/s10038-005-0346-5. PMID: 16437189.
- Kumar V., Banerjee B.D., Datta S.K., Yadav C.S., Singh S., Ahmed R.S. *i wsp.*: Association of CYP1A1, CYP1B1 and CYP17 gene polymorphisms and organochlorine pesticides with benign prostatic hyperplasia. *Chemosphere.* 2014, 108, 40–45. doi: 10.1016/j.chemosphere.2014.02.081. doi: 10.1016/j.chemosphere.2014.02.081. PMID: 24875910.
- Kumar V., Singh S., Ahmed R.S., Banerjee B.D., Ahmed T., Pasha S.T.: Frequency of CYP1B1 polymorphic variation in North Indian population. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2009, 28, 392–396. doi: 10.1016/j.etap.2009.06.006. PMID: 21784032.
- Kumar V., Yadav C.S., Datta S.K., Singh S., Ahmed R.S., Goel S. *i wsp.*: Association of GSTM1 and GSTT1 polymorphism with lipid peroxidation in benign prostate hyperplasia and prostate cancer: a pilot study. *Dis Markers.* 2011, 30, 163–169. doi: 10.3233/DMA-2011-0774. PMID: 21694442.
- Kumar V., Yadav C.S., Singh S., Goel S., Ahme R.S., Gupta S. *i wsp.*: CYP 1A1 polymorphism and organochlorine pesticides levels in the etiology of prostate cancer. *Chemosphere.* 2010, 81, 464–468. doi: 10.1016/j.chemosphere.2010.07.067. PMID: 20817259.
- Lallous N., Dalal K., Cherkasov A., Rennie P.: Targeting alternative sites on the androgen receptor to treat castration-resistant prostate cancer. *Int J Mol Sci.* 2013, 14, 12496–12519. doi: 10.3390/ijms140612496. PMID: 23771019.
- Lévesque É., Laverdière I., Lacombe L., Caron P., Rouleau M., Turcotte V. *i wsp.*: Importance of 5 $\alpha$ -reductase gene polymorphisms on circulating and intraprostatic androgens in prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2014, 20, 576–584. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1100. PMID: 24277450.
- Leze E., Alves-Pereira J.L., Colli S., Cavalcante F.S., Sampaio F.J., Ramos C.F.: Leptin regulates proliferation and apoptosis in human prostate. *Sci World J.* 2012, 2012, 842301. doi: 10.1100/2012/842301. PMID: 22654635.
- Lumley L.H.: Prostate cancer and smoking: a review of case-control and cohort studies. *Prostate.* 1996, 29, 249–260. doi: 10.1002/(SICI)1097-0045(199610)29:4.
- Ma L., Yu H., Ni Z., Hu S., Ma W., Chu C. *i wsp.*: Spink13, an epididymis specific gene of the Kazal-type serine protease inhibitor (SPINK) family, is essential for the acrosomal integrity and male fertility. *J Biol Chem.* 2013, 288, 10154–10165. doi: 10.1074/jbc.M112.445866. PMID: 23430248.
- Maeda N., Takahashi M., Funahashi T., Kihara S., Nishizawa H., Kishida K. *i wsp.*: PPAR $\gamma$  ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes.* 2001, 50, 2094–2099. PMID: 11522676.
- Makridakis N.M., di Salle E., Reichardt J.K.: Biochemical and pharmacogenetic dissection of human steroid 5 alpha-reductase type II. *Pharmacogenetics.* 2000, 10, 407. PMID: 10898110.
- Manchanda P.K., Konwar R., Nayak V.L., Singh V., Bid H.K.: Association of genetic variants of the vitamin D receptor (VDR) gene (Fok-I, Taq-I and Bsm-I) with susceptibility of benign prostatic hyperplasia in a North Indian population. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2010, 11, 1005–1008. PMID: 21133615.
- Marinkovic N., Pasalic D., Potocki S.: Polymorphisms of genes involved in polycyclic aromatic hydrocarbons' biotransformation and atherosclerosis. *Biochem Med.* 2013, 23, 255–265. doi: 10.11613/BM.2013.032. PMID: 24266295.
- Martyniuk C.J., Bissegger S., Langlois V.S.: Gen Comp Endocrinol. Current perspectives on the androgen 5 alpha-dihydrotestosterone (DHT) and 5 alpha-reductases in teleost fishes and amphibians. 2013, 194, 264–274. doi: 10.1016/j.ygcen.2014.06.011. PMID: 24954687.
- McPherson S.J., Hussain S., Balanathan P., Hedwards S.L., Niranjana B., Grant M. *i wsp.*: Estrogen receptor-beta activated apoptosis in benign hyperplasia and cancer of the prostate is androgen independent and TNF alpha mediated. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010, 107, 3123–3128. doi: 10.1073/pnas.0905524107. PMID: 20133657.
- Minciullo P.L., Inferrera A., Navarra M., Calapai G., Magno C., Gangemi S.: Oxidative stress in benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *Urol Int.* 2015, 94, 249–254. doi: 10.1159/000366210. PMID: 25503259.
- Mistry T., Digby J.E., Chen J., Desai K.M., Randeva H.S.: The regulation of adiponectin receptors in human prostate cancer cell lines. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006, 348, 832–838. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.07.139. PMID: 16899222.
- Mittal R.D., Kesarwani P., Singh R., Ahirwar D., Mandani A.: GSTM1, GSTM3 and GSTT1 gene variants and risk of benign prostate hyperplasia in Northern India. *Dis Markers.* 2009, 26, 85–91. doi: 10.3233/DMA-2009-0611. PMID: 19407363.
- Morrison N.A., Qi J.C., Tokita A., Kelly P.J., Nguyen T.V., Sambrook P.N. *i wsp.*: Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature (Lond.)* 1994, 367, 284–287. doi: 10.1038/367284a0. PMID: 8161378.
- Nicholson T.M., Sehgal P.D., Drew S.A., Huang W., Ricke W.A.: Sex steroid receptor expression and localization in benign prostatic hyperplasia varies with

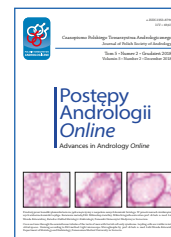
- tissue compartment. *Differentiation*. 2013, 85, 140–149. doi: 10.1016/j.diff.2013.02.006. PMID: 23792768
- Ntais C., Polycarpou A., Ioannidis J.P.A.: Association of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 gene polymorphisms with the risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2005, 14, 176–181. PMID: 15668493.
- Ortner E.R., Hayes R.B., Weissfeld J., Gelmann E.P.: Effect of homeodomain protein NKX3.1 R52C polymorphism on prostate gland size. *Urology*. 2006, 67, 311–315. doi: 10.1016/j.urology.2005.08.021. PMID: 16442598.
- Owens G.K., Kumar M.S., Wamhoff B.R.: Molecular regulation of vascular smooth muscle cell differentiation in development and disease. *Physiol Rev*. 2004, 84, 767–801. doi: 10.1152/physrev.00041.2003. PMID: 15269336.
- Paju A., Stenman U.-H.: Biochemistry and clinical role of trypsinogens and pancreatic secretory trypsin inhibitor. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2006, 43, 103–142. doi: 10.1080/10408360500523852. PMID: 16517420.
- Qing X., Zhu A.: Wang, Transcriptional regulation of the Nkx3.1 gene in prostate luminal stem cell specification and cancer initiation via its 3' genomic region. *J Biol Chem*. 2017, 292, 13521–13530. doi: 10.1074/jbc.M117.788315. PMID: 28679531.
- Räsänen K., Ikonen O., Koistinen H., Stenman U.H.: Emerging Roles of SPINK1 in Cancer. *Clin Chem*. 2016, 62(3), 449–457. doi: 10.1373/clinchem.2015.241513. PMID: 26656134
- Roehrborn C.G.: Benign prostatic hyperplasia: an overview. *Rev Urol*. 2005, 7, 3–14. PMID: 16985902.
- Rohrmann S., Smit E., Giovannucci E., Platz E.A.: Association between markers of the metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms in the third national health and nutrition examination survey (NHANES III). *Int J Obes (Lond)*. 2005, 29, 310–316. doi: 10.1038/sj.ijo.0802881. PMID: 15672112.
- Ruan L., Zhu J.G., Pan C., Hua X., Yuan D.B., Li Z.M. i wsp.: Association between single nucleotide polymorphism of vitamin D receptor gene FokI polymorphism and clinical progress of benign prostatic hyperplasia. *Sci World J*. 2015, 2015, 235895. doi: 10.1155/2015/235895. PMID: 25685834.
- Ruan L., Zhu J.G., Pan C., Hua X., Yuan D.B., Li Z.M., Zhong W.D.: Association between single nucleotide polymorphism of vitamin D receptor gene FokI polymorphism and clinical progress of benign prostatic hyperplasia. *ScientificWorldJournal*. 2015, 2015:235895. doi: 10.1155/2015/235895. Epub 2015 Jan 20. PMID: 25685834
- Ruhl R., Landrier J.F.: Dietary regulation of adiponectin by direct and indirect lipid activators of nuclear hormone receptors. *Mol Nutr Food Res*. 2016, 60, 175–184. doi: 10.1155/2015/235895. PMID: 25685834.
- Rył A., Rotter I., Grzywacz A., Matecka I., Skonieczna-Żydecka K., Grzesiak K. i wsp.: Molecular analysis of the SRD5A1 and SRD5A2 genes in patients with benign prostatic hyperplasia with regard to metabolic parameters and selected hormone levels. *Int J Environ Res Public Health*. 2017, 14, E1318. doi: 10.3390/ijerph14111318. PMID: 29084161.
- Schatzl G., Madersbacher S., Gsur A., Preyer M., Haidinger G., Haitel A.: Association of polymorphisms within androgen receptor, 5 $\alpha$ -reductase, and PSA genes with prostate volume, clinical parameters, and endocrine status in elderly men. *Prostate*. 2002, 52, 130–138. doi: 10.1002/pros.10101. PMID: 12111704.
- Singh S., Kumar V., Vashisht K., Singh P., Banerjee B.D., Rautela R.S. i wsp.: Role of genetic polymorphisms of CYP1A1, CYP3A5, CYP2C9, CYP2D6, and PON1 in the modulation of DNA damage in workers occupationally exposed to organophosphate pesticides. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2011, 257, 84–92. doi: 10.1016/j.taap.2011.08.021. PMID: 21907728.
- Szopiński T., Dobruch J., Chłosta P.L., Borówka A.: Leczenie farmakologiczne łagodnego rozrostu stercza (BPH). *Post Nauk Med*. 2012, 4, 362–370.
- Wang Z., Hu L., Salari K., Bechis S., Ge R., Wu S. i wsp.: Androgenic to estrogenic switch in prostate gland as a result of epigenetic silencing of steroid 5- $\alpha$  Reductase 2. *J Urology*. 2017, 197, 4. doi: 10.1002/path.4985. PMID: 28940538.
- Watson P.A., Chen Y.F., Balbas M.D., Wongvipat J., Socci N.D., Viale A. i wsp.: Constitutively active androgen receptor splice variants expressed in castration-resistant prostate cancer require full-length androgen receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010, 107, 16759–16765. doi: 10.1073/pnas.1012443107. PMID: 20823238.
- Winchester D., Ricks-Santi L., Mason T., Abbas M., Copeland R.L., Beyene D. i wsp.: SPINK1 promoter variants are associated with prostate cancer predisposing alterations in benign prostatic hyperplasia patients. *Anticancer Res*. 2015, 35, 3811–3819. PMID: 26124326.
- Yamauchi T., Kamon J., Ito Y., Tsuchida A., Yokomizo T., Kita S. i wsp.: Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*. 2003, 423, 762–769. doi: 10.1038/nature01705. PMID: 12802337.
- Yasuda T., Ogawa M., Murata A., Ohmachi Y., Mori T., Matsubara K.: Identification of the IL-6-responsive element in an acute-phase-responsive human pancreatic secretory trypsin inhibitor-encoding gene. *Gene*. 1993, 131, 275–280. PMID: 7691687.
- Zamuda J.M., Cauley J.A., Ferrell R.E.: Molecular epidemiology of vitamin D receptor gene variants. *Epidemiol Rev*. 2000, 22, 203–217. PMID: 11218372.
- Zeng X.T., Su X.J., Li S., Weng H., Liu T.Z., Wang X.H.: Association between SRD5A2 rs523349 and rs9282858 polymorphisms and risk of benign prostatic hyperplasia: A meta-analysis. *Front Physiol*. 2017, 8, 688. doi: 10.3389/fphys.2017.00688. PMID: 28955247.



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

# HYPERTHERMIA AND SPERM QUALITY – A RISK FACTOR FOR MALE INFERTILITY OR CONTRACEPTIVE TARGET

Monika Fraczek, Marzena Kamieniczna, Marta Budzinska, Maciej Kurpisz

Institute of Human Genetics, Polish Academy of Sciences, Poznan, Poland

Corresponding authors: Monika Fraczek, Institute of Human Genetics, Polish Academy of Sciences, str. Strzeszyńska 32, 60-479 Poznan, Poland, tel.: +48 61 6579 231, [monika.fraczek@igcz.poznan.pl](mailto:monika.fraczek@igcz.poznan.pl)

Maciej Kurpisz; Institute of Human Genetics, Polish Academy of Sciences, str. Strzeszyńska 32, 60-479 Poznan, Poland, tel.: +48 61 6579 202, [maciej.kurpisz@igcz.poznan.pl](mailto:maciej.kurpisz@igcz.poznan.pl)

Received: 15.12.2018 r. • Accepted: 31.12.2018 r.

DOI: [10.26404/PAO\\_2353-8791.2018.07](https://doi.org/10.26404/PAO_2353-8791.2018.07)



**Monika Fraczek** – PhD, DSc, graduated from the Laboratory Medicine Faculty at Poznan University of Medical Sciences. Since 2017 Associate Professor at the Institute of Human Genetics, Polish Academy of Sciences in Poznan. Author and co-author of over 40 international scientific publications. Principal and main investigator of research projects on the molecular basis of male infertility. Awarded by the American Society of Andrology and the European Society of Reproductive Immunology for original research. Member of the Polish Society of Andrology, the International Society of Andrology, Society of Reproductive Biology, and Faculty of 1000 (F1000) Group. Her

main research interests are focused on molecular aspects of male infertility in the context of new algorithms for extended seminological evaluation in current clinical practice.

## Abstract

Due to growing male infertility, many questions have arisen in recent years about the cause and mechanism of its formation. It is commonly accepted that body temperature can be harmful to male fertility. It is particularly visible in men with varicocele and history of cryptorchidism in childhood. Numerous studies regarding testicular hyperthermia have been carried out in animal models, but the underlying mechanism for reduced fertilizing potential as a consequence of genital heat remains not fully explained. The main reason for this situation is a relatively small number of controlled prospective studies with regard to various heat stress as well as a wide range of analyzed seminal parameters. Recently published data suggest the participation of the four possible mechanisms involved in heat-induced germ cell damage, including oxidative stress response, sperm death, epigenetic modifications and immune/autoimmune reactions. This review is an attempt to summarize current knowledge of the main pathophysiological concepts constituting a link between internal as well as external genital heat stress and male fertility/infertility status.

**Key words:** hyperthermia, sperm quality, oxidative stress, apoptosis, contraception



## Abbreviations

AsA – antisperm antibodies; Bax – proapoptotic protein; Bcl2 – B-cell leukemia/lymphoma 2; Cu,ZnSOD – copper, zinc superoxide dismutase; DIABLO – mitochondria-derived activator of caspases; FAS – Fas cell surface death receptor; HNRNP1 – heterogeneous nuclear ribonucleoprotein H1; *HSPA1B* – heat shock protein family A (Hsp70) member 1B gene; IAPs – inhibitor of apoptosis proteins; IL-1 $\alpha$  – interleukin 1 $\alpha$ ; IL-1 $\beta$  – interleukin 1 $\beta$ ; IL-6 – interleukin 6; IL-8 – interleukin 8; IL-10 – interleukin 10; IL-13 – interleukin 13; IL-14 – interleukin 14; IL-17A – interleukin 17A; IL-18 – interleukin 18; IL-37 – interleukin 37; MAPKs – mitogen-activated protein kinases; MAPK1/3 – mitogen-activated protein kinase 1/3; MAPK 14 – mitogen-activated protein kinase 14; MDA – malondialdehyde; miRNAs – microRNAs; miR-15a – microRNA-15a; ROS – reactive oxygen species; TGF- $\beta$  – transforming growth factor  $\beta$ ; TNF- $\alpha$  – tumor necrosis factor  $\alpha$ ; TRAIL – tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand

Spermatogenesis and spermiogenesis are temperature-dependent and occur properly at a minimum 2°C below the intra-abdominal temperature. The temperature within the testes is affected by the environment of the surrounding scrotal sac. According to *Skandhan and Rajahariprasad (2007)*, scrotum maintains a lower temperature in male gonads, as a significant amount of energy is released during the spermatogenesis, which is a by-product of this process. In men under normal healthy environmental and physiological conditions, the testicular thermoregulation is able to maintain 'normal' scrotal hypothermia. Prolonged testicular exposure to elevated temperature and impaired arteriovenous testicular system could lead to chronic thermo-dysregulation which may, in time, result in reducing the quality of semen due to partial or complete blockage of spermatogenesis. In this context, the male genital heat exposure is considered to be a risk factor for male infertility (*Mieusset and Bujan, 1995*). Two main groups of factors potentially associated with an increased testicular temperature can be distinguished: pathophysiological factors (e.g. varicocele, cryptorchidism, obesity, fever) and environmental ones (e.g. tight clothing and sitting or sleeping postures, hot bath and sauna, cycling, sedentary working mode, working in high temperature conditions) (*Durairajanayagam et al., 2014*). Most results of experimental and clinical studies indicate a decrease in semen quality of men exposed to the temperature factor, which may be associated with a decrease in sperm fertilizing potential; and high temperature effects are primarily associated with the damage to sperm DNA.

### Effect of pathophysiological conditions associated with raised scrotal temperature on conventional sperm parameters

Varicocele and cryptorchidism may be the cause of male infertility, although the mechanism of male gametes impaired function in the course of these pathologies is multifactorial and remains largely unknown. The situation is complicated by the fact that infertile men with these diseases do not always show abnormal sperm count, motility and spermatozoa morphology. An elevated testis temperature may be a common element of

fertility disorders in men with varicocele and cryptorchidism.

It is estimated that varicocele occurs in about 15% of men (mainly young ones), and this percentage increases in the group of people with fertility problems and constitutes 30–40% (*Nieschlag et al., 2010*). A varicocele is an abnormal dilatation of venous vessels of the pampiniform plexus, which drains the testicles. Blood retention in veins as a result of the backflow causes an increase in temperature inside male gonads (*Lerchl et al., 1993*). Many researchers hypothesized that a combination of several factors, such as hyperthermia, hypoperfusion and hypoxia, hormonal imbalance, oxidative stress, increased apoptosis and exogenous toxicants can affect spermatogenesis and sperm function in men with this pathology (*Sheehan et al., 2014*). Males with varicocele show infertility with variable spermiogram. Moreover, some individuals with varicocele remain fertile but their fertility potential might decline gradually (*Cho et al., 2016*). A meta-analysis of standard semen outcomes carried out by *Nork et al. (2014)* showed a significant decrease in sperm density and motility in young men with this pathology which appears to lead to improvement after surgical intervention. Some authors have also proved the association between varicocele, and decreased testicular volume, and impaired sperm quality (*Guzel et al., 2015; Kurtz et al., 2015*). However, the improvement in testis volume after varicolectomy was not always associated with the improvement in conventional semen parameters as sperm concentration, total motile sperm count and normal morphology (*Zhou et al., 2015*). Recently, semen quality in varicocele patients has often been correlated with the degree of sperm DNA fragmentation (*Durairajanayagam et al., 2015; Jung and Schuppe, 2007; Ku et al., 2005*). Therefore, it is postulated that surgical treatment of varicocele is associated with improvement in sperm nuclear DNA integrity (*Agarwal et al., 2017*). The question of whether abnormal spermatozoa are an indicator of increased DNA fragmentation in this group of patients is still open. The potential mechanisms connected with the induction of sperm DNA damage which can be activated in spermatozoa of infertile men with varicocele will be discussed in detail later in this review.

Cryptorchidism (undescended testis/es) is one of the most common malformations in boys and is defined as

the abnormal location (outside the scrotum) of one or both testicles. Cryptorchidism is diagnosed in about 4% of boys born on time and in about 8% of prematurely born male children. An increase in the incidence of this abnormality has been noted in recent years. The etiology of cryptorchidism is mostly idiopathic and involves multiple genetic, hormonal and environmental factors (Barthold *et al.*, 2016). The complete descent of testes through the inguinal canal into the scrotum before birth or in the first months of life is important for the proper course of spermatogenesis and in case of its failure may lead to infertility. Complications of untreated cryptorchidism may also include testicular cancer or syndrome of gonadal dysgenesis (Toppari *et al.*, 2014). Male gonads, which remain in the abdominal cavity for a long time, are exposed to body temperature, which may affect changes in the process of spermatogenesis and the level of sex hormones (Lee and Coughlin, 2002). The degree of damage to testicular function depends on whether the cryptorchidism involves one or both testes, their position in relation to the inguinal canal and the length of time before fixation of testis/es in the scrotum (Agoulnik *et al.*, 2012). The higher incidence of azoospermia has been revealed, especially in bilateral cryptorchidism and delayed surgical intervention by orchidopexy (Moretti *et al.*, 2007). Few data available on semen quality in adult men with history of cryptorchidism are related to poor sperm concentration and motility in this group of patients (Moretti *et al.*, 2007; Trsinar and Muravec, 2009). Additionally, morphological ultrastructural studies showed statistically significant higher percentage of spermatozoa with abnormal morphology in semen of cryptorchid men compared to the group of fertile ones (Moretti *et al.*, 2007). In turn, Hadziselimovic (2008) observed a significant improvement in seminal parameters, including sperm morphology, in men with cryptorchidism who received combined surgical and hormonal treatment in childhood, compared to men who underwent only surgical treatment. Most probably, abnormal semen quality observed in cryptorchid men can be the result of a strong influence of the temperature factor in this pathology.

Obesity has recently become an extremely important health problem on a global scale. It was shown that men who have fertility problems are more likely to be overweight compared to fertile men (Hammoud *et al.*, 2008). The body mass index (BMI)  $\geq 25$  was associated with a reduction in the number and motility of sperm by as much as 25% (Kort *et al.*, 2006). Overweight is associated with reduced physical activity and long periods of sitting. In men, adipose tissue tends to grow in the abdomen and lower abdominal region. The accompanying fattening of the scrotum hinders heat transfer through the testes, mainly through an increased pressure on the testicular veins, which leads to venous stagnation (Shafik and Olfat, 1981a,b). However, the results of the studies on obesity effect influencing male fertility are ambiguous, as scrotum fat was also observed in men who were

not obese (Shafik and Olfat, 1981a). Some authors also observed that the removal of excessive fat around the pubic region improved the standard seminal parameters in nearly 65% of infertile patients, and 20% of them managed to achieve pregnancy (Shafik and Olfat, 1981b).

The adverse effect of febrile episodes on semen variables, affecting male fertility has also been demonstrated. Decreasing concentration as well as loss of progressive motility and normal morphology are the most frequent alterations revealed in spermatozoa attributable to fever episodes (Jung *et al.*, 2001; Carlsen *et al.*, 2003). Interestingly, an increase of small-head spermatozoa in semen specimen collected a one-day after acute fever has also been observed (Andrade-Rocha, 2013). A comparative analysis of the results of standard semen analysis in a patient before a two-day fever due to influenza and on days 15, 37, 58, 79 and above 180 after fever episode showed the reduction of sperm count and sperm motility to day 58 and 37, respectively. Semen analyses performed at subsequent time points have revealed a complete return of these parameters to the initial levels before the occurrence of the fever incident (Sergerie *et al.*, 2007). In available reports on the effect of fever on semen quality, all the authors agreed that its detrimental effect on sperm parameters is transient, and the extent of observed sperm alterations depends on the height of temperature, duration of fever and stages of spermatogenic cycle in which an episode of fever occurred (Carlsen *et al.*, 2003).

### Effect of environmental factors associated with raised scrotal temperature on conventional sperm parameters

Behavior and lifestyle are modifiable factors. They affect testicular exposure to temperature, may exacerbate it or help to avoid it consciously.

The temperature of the testes depends on the position of the scrotum, which changes with the position of the body. The lowest temperature can be achieved with the body straightened out, as it facilitates heat dissipation (Zorgniotti *et al.*, 1973). In comparison to sitting position, walking causes a smaller temperature increase, because due to air circulation it is possible to release heat more effectively. The temperature of the testes increases when sitting position is maintained for a long period of time (testes are placed between the thighs). Men with paraplegia, using wheelchairs, showed an increase in scrotum temperature. Moreover, an increase in the percentage of sperm with impaired motility was also observed (Brindley, 1982). The position of the body on the chair also affects perineum temperature; the intersection of legs generates more heat than the position with legs widened, revealing the perineum (Koskelo *et al.*, 2005; Mieusset *et al.*, 2007). However, there were no significant differences in scrotum temperature in case of lying down position; both the

group of men with paraplegia and the group of healthy men achieved similar results (Brindley, 1982).

The scrotum temperature increases by about 1.5–2°C even when wearing tight clothing (Mieusset et al., 2007). The right choice of underwear can minimize an increase in scrotum temperature. Lower scrotum temperatures were achieved during sleeping naked than in the case of men using sleeping underwear (Brindley, 1982). It was demonstrated that tight underwear leads to a reduction in sperm motility (Laven et al., 1988; Lynch et al., 1986) and concentration (Tiemessen et al., 1996). However, no significant differences between the studied groups were found in some studies comparing the effect of wearing boxer shorts adjacent to the body and loose underwear (Munkelwitz et al., 1998).

In the era of universal access to electronic equipment, many people use laptops for their work. These devices emit heat. The influence of laptops placed for a few hours in the perineum area, at crossed legs, was investigated. It was demonstrated that this setting raises the temperature in the scrotum and may have a negative impact on standard sperm parameters (Sheynkin et al., 2005).

Using a sauna is one of the methods of relaxation and used to cleanse the body. Studies were conducted to check an effect of a single exposure to heat in a sauna (85°C for 20 minutes) on semen parameters. It was shown that a single exposure to heat stress caused a significant decrease in sperm concentration during the

first week after the exposure and normalization of the results in the fifth week after exposure (Brown-Woodman et al., 1984). Studies monitoring the scrotum temperature during exposure to a sauna (87.6 ±1.3°C, humidity <15%) showed that it reaches the standard body temperature after about 10 minutes of exposure (Jockenhovel et al., 1990). Two-week exposure to a sauna (80–90°C for 15 minutes) for a period of 3 months (length of seminiferous epithelium cycle) in men with normozoospermia showed a significant reduction in sperm concentration and progressive motility (Garolla et al., 2013). Subsequent studies also confirmed a change in mitochondrial function and abnormal sperm chromatin protamination in men who regularly used a sauna (Garolla et al., 2013).

Sperm quality can be affected by the seasons of the year and the accompanying temperature changes. Differences in the number of spermatozoa, depending on the season, were found in men living in different European cities. The values obtained in summer were 30% lower than in winter. There were, however, no significant differences in sperm motility and morphology (Jørgensen et al., 2001). Interestingly, healthy Australians did not show any correlation between the season of the year and sperm concentration in ejaculate (Mallidis et al., 1991).

An increased temperature of the scrotum may accompany certain occupations. This is due to specific body position or exposure to external heat. Men who work as welders are exposed to high, long-acting temperatures,

Table 1. Conventional semen parameters in men exposed to external or internal hyperthermia

Thermogenic factor	Sperm parameter	References
sauna	↓ concentration	Brown-Woodman et al., 1984; Garolla et al., 2013
	↓ motility	Brown-Woodman et al., 1984; Garolla et al., 2013
	↓ velocity	Saikhun et al., 1998
welders	↓ concentration	Bonde, 1990; Kumar et al., 2003
	↓ motility	Bonde, 1990; Kumar et al., 2003
	↓ morphology	Kumar et al., 2003
	↓ hypo-osmotic swelling sperm	Kumar et al., 2003
ceramic oven operations	↓ velocity	Figa-Talamanca et al., 1992
professional drivers	↓ concentration	Henderson et al., 1986; Figa-Talamanca et al., 1996
	↓ motility	Chia et al., 1994
transient scrotal hyperthermia	↓ concentration	Rao et al., 2015
	↓ progressive motility	Rao et al., 2015
	↓ hypo-osmotic swelling sperm	Rao et al., 2015
wheelchair	↓ motility	Brindley et al., 1982
obesity	↓ concentration	Shafik et al., 1981a,b
	↓ motility	Kort et al., 2006; Shafik et al., 1981a,b
febrile episodes	↓ concentration	Carlsen et al., 2003; Jung et al., 2001; Andrade-Rocha, 2013
	↓ motility	Carlsen et al., 2003; Jung et al., 2001
	↓ morphology	Carlsen et al., 2003; Andrade-Rocha, 2013
cryptorchidism	↓ concentration	Trsinar and Muravec, 2009
	↓ motility	Trsinar and Muravec, 2009
varicocele	↓ concentration	Abd-Elmoaty et al., 2010; Shiraishi et al., 2010
	↓ motility	Abd-Elmoaty et al., 2010; Shiraishi et al., 2010

Table 2. Non-conventional semen parameters, including pro- and antioxidative, apoptotic, epigenetic, and immunologic markers in men exposed to external or internal hyperthermia

Thermogenic factor	Semen parameter	References
sauna	↓ mitochondrial membrane potential	<i>Garolla et al., 2013</i>
transient scrotal hyperthermia	↑ malondialdehyde	<i>Rao et al., 2015</i>
	↑ DNA fragmentation	<i>Rao et al., 2016</i>
	↓ mitochondrial membrane potential	<i>Rao et al., 2016</i>
obesity	↑ DNA fragmentation	<i>Kort et al., 2006</i>
varicocele	↑ malondialdehyde	<i>Abd-Elmoaty et al., 2010; Abo El-Khair et al., 2017; Micheli et al., 2016; Mostafa et al., 2012, 2016</i>
	↑ 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine	<i>Sakamoto et al., 2008</i>
	↑ reactive oxygen species	<i>Wang et al., 2015; Saleh et al., 2003</i>
	↑ nitric oxide secretion	<i>Abd-Elmoaty et al., 2010; Sakamoto et al., 2008</i>
	↓ total antioxidant capacity	<i>Hendin et al., 1999; Saleh et al., 2003</i>
	↑ superoxide dismutase	<i>Sakamoto et al., 2008</i>
	↓ superoxide dismutase	<i>Abd-Elmoaty et al., 2010; Mostafa et al., 2012</i>
	↓ catalase	<i>Abd-Elmoaty et al., 2010; Mostafa et al., 2012</i>
	↓ glutathione peroxidase	<i>Abd-Elmoaty et al., 2010; Mostafa et al., 2016</i>
	↓ ascorbic acid	<i>Abd-Elmoaty et al., 2010</i>
	↑ DNA fragmentation	<i>Blumer et al., 2012; Saleh et al., 2003; Smith et al., 2006; Vivas-Acevedo et al., 2014</i>
	↓ soluble Fas concentration	<i>Fujisawa and Ishikawa, 2003</i>
	↑ Bax protein expression	<i>Mostafa et al., 2016</i>
	↓ Bcl2 protein expression	<i>Mostafa et al., 2016</i>
	↓ microRNA-122	<i>Mostafa et al., 2016</i>
	↓ microRNA-181a	<i>Mostafa et al., 2016</i>
	↓ microRNA-34c5	<i>Mostafa et al., 2016</i>
	↓ microRNA-15a	<i>Ji et al., 2014</i>
	↑ interleukin 6	<i>Moretti et al., 2009; Nallella et al., 2004; Sakamoto et al., 2008</i>
	↑ interleukin 17A	<i>Sabbaghi et al., 2014</i>
	↑ interleukin 18	<i>Zeinali et al., 2017</i>
	↑ interleukin 37	<i>Zeinali et al., 2017</i>
	↑ tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand	<i>Eid and Younan, 2015</i>

accompanied by contact with toxic substances and inhalation of their vapors during their work. Studies carried out in a group of men with this profession showed a reversible deterioration in semen quality (*Bonde, 1990; Kumar et al., 2003*). Bakers and men working with hot ceramic ovens impregnated female partners after longer period of time compared to men who were not exposed to high temperatures (*Figa-Talamanca et al., 1992; Thonneau et al., 1997*). In turn, the assessment of semen quality among workers in the steel industry indicated the reduction of semen volume, sperm count, morphology as well as sperm motility. Moreover, these parameters were significantly correlated with scrotal and oral temperature measured in workers exposed to heat (*Hamerezaee et al., 2018*). Studies carried out in a group of professional drivers and men with long commuting time also showed that they were more often predisposed to an increased scrotum temperature and weakened standard sperm characteristics. Additionally, they demonstrated longer time to

achieve the pregnancy (*Bujan et al., 2000; Chia et al., 1994; Figa-Talamanca et al., 1996; Henderson et al., 1986; Sas and Szollosi, 1979; Thonneau et al., 1996*). Some sports, e.g. competitive cycling, may also affect testicular temperature, and the negative impact on male fertility depends on the length and intensity of exercise (*Jung et al., 2008*).

A majority of the studies have shown an adverse influence of both internal and external testicular heat on sperm production, motility and morphology due to partial or complete spermatogenic arrest (Table 1). In contrast to these studies, some authors suggested that scrotal hyperthermia is not a sufficient factor to play a role for reduced sperm quality in male population (*Bonde, 2002*). Regardless of these conflicting opinions, the possible pathways involved in heat-induced germ cell damage include oxidative stress response, apoptotic/necrotic processes, epigenetic modifications, and immune/autoimmune response (Table 2) (*Ahmad et al., 2012; Durairajanayagam et al., 2015; Shiraishi et al., 2010*).

## Oxidative stress response and hyperthermia

It is well documented that an increased production of reactive oxygen species (ROS) and/or a decrease of the antioxidant defense cause sperm abnormalities. Increased oxidative stress is associated, among others, with semen hyperviscosity, inhibition of sperm motility, decrease in sperm concentration, and/or sperm DNA integrity in infertile males (Aitken *et al.*, 2016). Long exposure to oxidative stress may be the cause of disorders in cell metabolism as a result of ROS interactions with subcellular structures (Fraczek *et al.*, 2016; O’Flaherty and Matsushita-Fournier, 2017). There are strong premises that imbalance between pro- and antioxidant systems may be involved in the suppression of spermatogenesis directly related to scrotal hyperthermia. This is evidenced by experimental prospective studies in which transient scrotal hyperthermia increased the level of seminal lipid peroxidation measured by malondialdehyde (MDA) level. However, these changes were not accompanied by simultaneous severe changes in the enzymatic antioxidant systems (Rao *et al.*, 2015).

Violation of the local redox balance seems to play a principal role in the development of infertility in patients with varicocele. Some authors reported significantly elevated levels of ROS in semen of patients with varicocele (Ishikawa *et al.*, 2007; Sakamoto *et al.*, 2008). Moreover, a positive correlation between the increased seminal ROS and varicocele grade levels has also been suggested (Allamaneni *et al.*, 2004). Among classic oxidative stress markers, a significant increase in MDA concentration in the seminal plasma of varicocele patients compared to the control group was often observed (Abo El-Khair *et al.*, 2017; Micheli *et al.*, 2016; Mostafa *et al.*, 2016). Taking into account the increasing number of clinical reports confirming the presence of oxidative stress in semen of men with varicocele, it is possible that this group of patients may be specially suitable for redox evaluation as additional diagnostic assay besides routine infertility work up.

Experimental studies indicate the contribution of oxidative stress to infertility in men with a history of cryptorchidism. High production of ROS in the testes of mice with copper, zinc superoxide dismutase (Cu, ZnSOD) gene knockout was demonstrated in the experimental model of cryptorchidism (Ishii *et al.*, 2005). These studies suggested that the oxidation of subcellular structures in germ cells, mainly lipids and DNA, may directly lead to apoptosis, and the production of ROS itself may indirectly activate this process. Sparse clinical studies conducted so far in the group of adult men treated in childhood for cryptorchidism seem to confirm experimental reports and also indicate the involvement of oxidative stress in the pathogenesis of DNA sperm damage in these patients (Smith *et al.*, 2007). The redox imbalance was also observed in boys born with this developmental

abnormality. The study showed a significant increase in MDA levels in the blood of boys treated for cryptorchidism compared to healthy boys. Moreover, the level of MDA depended on the type of cryptorchidism and was the highest in the group of boys with abnormal localization of both testes (Imamoğlu *et al.*, 2012).

It has already been documented in clinical and experimental prospective studies that disorders of pro- and antioxidative balance in semen are related to the reduction of male fertility in men exposed to both internal and external factors. The analysis of current reports shows that there is a tendency to combine oxidative stress and sperm death processes in pathomechanism of male infertility (Aitken *et al.*, 2012; Muratori *et al.*, 2015). However, this phenomenon was not confirmed in ejaculates of men exposed to scrotal hyperthermia.

## Sperm death processes and hyperthermia

The essential prerequisite for the proper course of spermatogenesis is the homeostasis within the seminiferous epithelium, and the mechanism of programmed cell death plays a key role in this process. Apoptosis is an active process that takes place in a controlled and orderly manner. Under physiological conditions it regulates the number of spermatozoa at all stages of their development and participates in germ cells elimination. On the other hand, it may be the cause of dysregulation of spermatogenesis controlling system and the final effect or response to various pathologies. The apoptotic death of male gametes and its influence on the reproductive potential of spermatozoa have been of interest to researchers for many years and are the subject of discussion, especially in the context of a novel theory of intrinsic mitochondrial-dependent apoptosis in mature spermatozoa (Aitken *et al.*, 2012).

Recently, the direct relationship between sperm apoptosis and mild induced testicular and epididymal hyperthermia has often been reported. This was evidenced by studies in which volunteers subjected to scrotal warming demonstrated an increase in the percentage of sperm with caspase 3 activity (Zhang *et al.*, 2015a,b) and DNA fragmentation (Ahmad *et al.*, 2012; Zhang *et al.*, 2015b). Additionally, these changes were accompanied by sperm chromatin condensation alterations (Zhang *et al.*, 2015a) and chromosomal abnormalities (Zhang *et al.*, 2018).

Cryptorchidism studies carried out using rodents showed an increased level of apoptosis of germ cells in testes, which was associated with an increased DNA damage, and these changes in turn were accompanied by decreased testicular weight and infertility (Banks *et al.*, 2005, Setchell, 1998). In another study in a mouse model, it was shown that germ cells are able to “survive” cryptorchidism, however, most of the spermatozoa exhibited abnormalities in the nuclear DNA (Banks *et al.*, 2005). An increase in sperm DNA fragmentation in cryptorchid

men has also been demonstrated. Additionally, a causative effect between sperm DNA damage and oxidative stress in these patients has been strongly suggested (Smith *et al.*, 2007). Interestingly, in electronic microscopic studies some authors observed a higher percentage of sperm with apoptosis and necrosis in semen of men with history of cryptorchidism compared to the group of fertile men (Moretti *et al.*, 2007). Analysis of histological findings of testicular biopsies obtained during orchidopexy also indicated an imbalance between apoptosis and proliferation, especially after hormonal treatment (Dunkel *et al.*, 1997) and in abdominal cryptorchidism (Ofordeme *et al.*, 2005).

The role of programmed sperm death in the pathomechanism of infertility associated with varicocele is widely postulated in available literature. In patients with this disease, an increase in phosphatidylserine translocation (Chang *et al.*, 2010; Wu *et al.*, 2009), a decrease in mitochondrial membrane potential, an increase in DNA fragmentation (Chang *et al.*, 2010; Cortés-Gutiérrez *et al.*, 2016; Peluso *et al.*, 2013; Wu *et al.*, 2009), an increase of active caspases 3/7 (Foroozan-Broojeni *et al.*, 2018), an increase in expression of p53, pro-apoptotic (Bax) and anti-apoptotic (Bcl2) proteins (Chang *et al.*, 2010) were often observed in ejaculated sperm. Increased apoptosis of germinal cells was also observed in biopsies from testicles of patients with varicocele (Hassan *et al.*, 2009). On the other hand, there are some reports in which the authors observed reduced apoptotic activity in testes of patients with varicocele (Fujisawa *et al.*, 1999). It is important to note that the existence of proapoptotic mechanisms associated with mitochondria damage of the male gametes were also strongly suggested by some authors. Varicocele has been correlated with a high percentage of sperm with inactive mitochondria, and the oxidative stress found in patients with this pathology can be additional explanation for this observation (Dieamant *et al.*, 2017; Foroozan-Broojeni *et al.*, 2018). In the light of these data the induction of mitochondrial-dependent intrinsic pathway as male gonad response to varicocele-related heat stress is strongly emphasized.

Among the classic apoptotic parameters, the greatest discussions concern the role of the assessment of sperm DNA fragmentation in men with varicocele (Cho *et al.*, 2016). In varicocele patients, an increase in the percentage of spermatozoa with DNA fragmentation in semen was documented most frequently, which was associated with the intensification of apoptosis and abnormal levels of sex hormones (Durairajanayagam *et al.*, 2015; Ku *et al.*, 2005). These disorders were usually accompanied by oligo-, astheno- and/or teratozoospermia (Nieschlag *et al.*, 2010; Park *et al.*, 2018). In men with varicocele, disorders of sperm DNA integrity seem to be critical for the biological dysfunction of spermatozoa. In this context, further research on the diagnostic and prognostic significance of an evaluation of sperm nuclear DNA in infertile men with this pathology, especially in

terms of qualification for surgical removal of varicocele, is fully justified (Esteves *et al.*, 2017).

## Epigenetic modifications and hyperthermia

The 'poor' sperm DNA quality is one of the undisputable factors affecting male reproductive ability both in natural and assisted procreation. Analysis of sperm DNA quality cannot be conducted in isolation from the studies on sperm epigenetics which may be a breakthrough in the field of male reproduction with respect to infertility as well as embryonic development (Carrell, 2012; Denomme *et al.*, 2017). There is growing evidence that male infertility might be associated with the epigenetic status of human sperm characterized by DNA methylation level, specific modifications of retained histones, and non-coding microRNAs (miRNAs) expression (Cui *et al.*, 2015; Laqqan *et al.*, 2017; Schon *et al.*, 2018).

It is well accepted that stress conditions (e.g. hyperthermia, oxidative stress) alter the biogenesis of miRNAs and gene expression (Leung and Sharp, 2010; Wilmink *et al.*, 2010). The role of miRNAs in spermatogenic impairment associated with heat stress has also been indicated. Next-generation sequencing-based miRNAs profiling of mice testis subjected to transient hyperthermia revealed detailed miRNAs profile critical to heat stress-induced testicular damage (Rao *et al.*, 2017). Additionally, the authors suggested that target genes of these miRNAs may be involved in germ cell apoptosis pathways. Similar to the observations in experimental heat stress conditions, the negative correlations between a few miRNAs and seminal markers of apoptosis as well as oxidative stress in seminal plasma of infertile patients with varicocele were also observed (Mostafa *et al.*, 2016). Further, the analysis of miRNAs expression in spermatozoa indicated significant downregulation of microRNA-15a (miR-15a) in patients with varicocele compared to fertile controls (Ji *et al.*, 2014). Moreover, miR-15a repressed the expression of heat shock protein family A (Hsp70) member 1B (*HSPA1B*) gene, coding a typical heat shock chaperon protein. These interesting data suggested that the decreased expression of some miRNAs may be one of the mechanisms that contribute to the protection of heat stress-induced damage in spermatozoa.

Out of epigenetic regulators, sperm DNA methylation raises the most controversies and many questions still remain unresolved. For example, it is unknown whether the production of defective spermatozoa is associated with a global hypo- or hypermethylation of DNA, or which environmental agents can be responsible for epigenetic modification of sperm DNA. The potential links between aberrant sperm DNA methylation and impaired sperm DNA integrity have been extensively discussed in recent papers. An association between oxidative stress and the global methylation status of the

sperm genome has also been suggested (*Olszewska et al., 2017*). Another new interesting finding reveals that the tendency of spermatozoa to enter intrinsic apoptotic cascade can be associated with disorders of spermatogenesis due to a global hypermethylation of nuclear DNA (*Barzideh et al., 2013*). The first premises for the involvement of methylation disorders in male infertility related to varicocele have been recently published (*Tavalaei et al., 2015*). The authors postulated that individuals with varicocele showed increased DNA susceptibility to damage when DNA was hypomethylated, and this phenomenon appears to be independent of ROS production. With respect to cryptorchidism, to date no human studies considering the importance of sperm DNA methylation in this pathology have been published. However, in animal model, sperm genomic methylation changes appear to be a risk factor in the development of cryptorchidism across generations (*Chen et al., 2015*).

## Immune/autoimmune response and hyperthermia

The impairment of sperm production and function can be related to immunological status of spermatozoa local environment. The role of hyperthermia may also be considered in this aspect.

Antisperm antibodies (AsA) are the most frequent biomarkers of immunological infertility. They can cause infertility blocking different phases of fertilization process, and their formation is usually associated with the disruption of the blood-testis barrier or the deficiency of immunosuppressive agents that play a role in maintaining an active tolerance to male gametes. In normal circumstances spermatozoa do not trigger an immune response. Due to disturbances in immunoregulatory mechanisms of testes, AsA are produced as a consequence of sperm exposure to the immune system (*Chiu et al., 2004; Restrepo and Cardona-Maya, 2013*). Several theories have been created to explain the mechanism by which AsA may impair male infertility. However, the effect of exposure to environmental pollution (out of occupation) such as heat, radiation, sound or vibration on the formation of AsA has not been studied (*Tennakoon, 2013*). The incidence of AsA is associated with epididymal or testicular failures induced by the testicular/scrotal hyperthermia, e.g. testicular trauma, torsion, cryptorchidism, varicocele, mobile testis/es, epididymitis, prostatitis. Some authors consider hyperthermia as a possible cause of AsA production in varicocele (*Walsh and Turek, 2009*). In turn, other authors observed the reduction of AsA levels after varicocelectomy (*Djaladat et al., 2006*). However, in current research, there is suggested rather the lack of an association between varicocele (*Veräjänkorkva et al., 2003*) or cryptorchidism (*Jiang and Zhu, 2013*) with immune related infertility. Whenever or not a varicocele or cryptorchidism lead to development

of AsA still remains controversial. It is not clarified why in patients with varicocele, AsA are revealed only in 30%. Some authors suggested that varicocele is not an immediate cause of autoimmune reactions against spermatozoa but is a cofactor increasing AsA development (*Bozhedomov et al., 2015*). We have to remember that AsA formation is the end point of a complex immunological process. A recent study by *Lotti et al. (2018)* supports that AsA formation does not depend just on direct testicular injury but it is rather due to an epididymal inflammation, which might extend to the testicular interstitium inducing a compensated Leydig cells impairment but not tubular damage.

The mechanism by which fertility may be affected by AsA is multifactorial and complicated, and the reason remains controversial. The pathogenesis of sperm dysfunction in immune infertility can be associated with the oxidative stress of spermatozoa (*Bozhedomov et al., 2015*). Reactive oxygen species production in AsA positive varicocele patients was higher than in AsA negative varicocele patients and fertile men (*Bozhedomov et al., 2014*). Cryptorchidism may also present a causative link with oxidative stress (*Tremellen, 2008*). Prolonged testicular/scrotal hyperthermia in clinical conditions (e.g. varicocele or cryptorchidism) may induce oxidative stress response and trigger the immune-based reaction. Another indirect mechanism of AsA action is to mediate the release of cytokines and thus to induce sperm cytotoxicity, increase sperm phagocytosis and impair sperm function.

Cytokines are soluble mediators of immune cell function produced by lymphoid and non lymphoid cells playing a key role in the afferent and efferent phases of immune responses of both the innate and acquired immunity (*Perdichizzi et al., 2007*). Cytokines are produced physiologically in the male gonads and are involved in normal testicular function. They are generated by germ cells, testicular macrophages, Leydig, Sertoli, immune and mesenchymal/myeloid cells. Cytokines are very important in the establishment and maintenance of immune-privilege of the testis. In normal physiological conditions, anti-inflammatory cytokines like interleukin (IL)-10, IL-13, IL-14, transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ) are released for creating tolerance against sperm cells (*Loveland et al., 2017*). The secretion of pro-inflammatory cytokines such as IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) is one of the first signals from the innate host defense to combat genital tract inflammation/infection (*Fraczek and Kurpisz, 2015*). Elevated cytokine levels in seminal plasma negatively influence sperm parameters. Of the various cytokines, IL-6 was the most frequently found in high levels in patients with clinical factor of hyperthermia such as varicocele (*Nallella et al., 2004; Moretti et al., 2009, 2014; Sakamoto et al., 2008*) and cryptorchidism (*Imamoğlu et al., 2012*). According to some authors, varicocele-related infertility can also be connected with overexpression of seminal IL-17A or TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)

(Eid and Younan, 2015; Sabbaghi et al., 2014). In turn, in experimentally-induced varicocele in animal model, an increase in IL-1 $\alpha$  and IL-1 $\beta$  in testes was observed (Sahin et al., 2006).

Different cytokines stimulate a diverse response of cells involved in immunity and inflammation. Cell-mediated immunity is undoubtedly related to ROS elevation and the activation of proteases as well as cytokines release during inflammatory reactions (Aitken and Baker, 2013). Among various cytokines, seminal IL-8 is regarded as a reliable surrogate marker of male urogenital tract inflammation. Moreover, a relationship between AsA level and IL-8 concentration has been suggested (Lotti and Maggi, 2013). The impact of acute genital tract infections on fertility is widely accepted but silent genital inflammation not related to semen cultures is poorly understood (Eggert-Kruse et al., 2007). Inflammation plays a role in the pathophysiology of varicocele. Significantly increased levels of pro-inflammatory IL-18 and anti-inflammatory IL-37 were observed in infertile men with this pathology. The interaction between IL-37 and IL-18 receptor can lead to reduced inflammatory responses, and IL-37 might be a potential biomarker for male infertility (Zeinali et al., 2017). Another inflammatory marker such as mean platelet volume was also significantly higher in subfertile patients with varicocele compared to fertile men (Demirer et al., 2018). To sum up, cytokines are an essential part of the inflammatory effect caused by varicocele. Moreover, these bioactive substances may constitute an important link between varicocele and infertility. Pathological mechanisms such as oxidative stress and apoptosis appear to be the main factors of the cytokine-mediated testicular dysfunction but there is a need for more prospective studies to prove the involvement of hyperthermia in these processes.

## ■ Contraceptive use of hyperthermia

Controlled hyperthermia has been a matter of application for a long time beginning from the 1950s (India) when Voegeli (1956) proposed hot sitting baths (47°C for 45 minutes daily for 3 weeks) to induce reversible male infertility for six months. Neither prospective nor retrospective data have been published. However, an exact temperature survey was followed indicating scrotal temperature of 40.5°C (median) when water temperature was at the level of 43°C. Semen analyses have not been performed within this survey. An interesting cycle of experiments was demonstrated by Watanabe (1959) when scrotum has been immersed into hot water bath and a single exposure for 30 min in approx. 45°C was applied to 18 volunteers. After 5–8 weeks a decrease in semen quality was observed, however, in 2–5 volunteers only. When repeating the procedure daily for up to 12 days, a compromise in semen quality was observed for 5–12 weeks with return to normal levels thereafter. So,

a reversible effect was demonstrated. In another study, oligozoospermic males (n = 20) responded well to a regime of scrotal heating in a water bath with 43–45°C for 30 minutes on six alternate days. Reversible impairment in sperm quality was noticed between 11–112 days post exposure (Rock and Robinson, 1965). The next study was conducted by using the body itself as a source of genital heat. Induction of heat stress was induced by three approaches: a) fixing the scrotum close to the inguinal canal (n = 15 volunteers), b) wearing a suspensor pressing the testes to the inguinal canal (n = 13), c) wearing an insulating polyester suspensory elevating towards abdominal wall (n = 14). As a result, in 33 men azoospermia was developed (Shafik, 1991, 1992). A more advanced study was performed by Wang et al. (1997) in which 21 normozoospermic volunteers were subjected to wearing polyester-lined supports elevating the testes to the abdominal wall (52 weeks for 23 h daily). However, the increase of 1°C in scrotal temperature did not bring a decrease in semen quality.

The relatively recent approach instrumented by Jia et al. (2007) used nonhuman primates (cynomolgus monkeys) applying mild testicular hyperthermia (43°C for 30 min for two consecutive days), hormonal deprivation (testosterone) or both. Subsequently testicular biopsies have been performed after treatment. It has been disclosed that treatment with testosterone, heat or combined led to activation of mitogen-activated protein kinases (MAPKs) including MAPK 1/3 and MAPK 14 accompanied by an increase of B-cell leukemia/lymphoma 2 (Bcl2) in both cytosolic and mitochondrial fractions of testicular lysate as well as cytochrome c and second mitochondria-derived activator of caspases (DIABLO) release. Inactivation of Bcl2 was achieved through phosphorylation at serine 70 thus favoring the mitochondria-dependent death pathway. Specifically DIABLO released from mitochondria into cytosol promotes apoptosis by antagonizing inhibitor of apoptosis proteins (IAPs). The other potentially important pathway (extrinsic) which involves ligation of the Fas cell surface death receptor (FAS) could also potentially enhance apoptotic process, however, its role in hyperthermia has been unproven. More information about molecular mechanism associated with the reversible suppression of spermatogenesis induced by heat administration came from research of global proteomic analyses of the human testis. Zhu et al. (2010) identified the changed expression of series of 26 known proteins taking part in the complex functional network. Most of them were involved in the events related to promotion of apoptosis and suppression of proliferation as well as cell survival. Out of the proteins, heterogeneous nuclear ribonucleoprotein H1 (HNRNPH1) was found to be an important anti-apoptosis protein that could regulate the expression of other heat-induced proteins, and it seems to be the potential target for contraceptive development. Despite the progress of knowledge about the mechanisms mediating the effect of transient hyperthermia



on blocking spermatogenesis, further studies are needed to design contraceptive methods based on heat stress.

## Final remarks

The effect of testes overheating on male fertility has not yet been fully understood. Numerous studies regarding testicular/scrotal hyperthermia have been carried out in animal models, but the underlying mechanism for reduced fertility as a consequence of genital heat stress still remains a puzzle. The main reason for this situation is a relatively small number of controlled prospective studies with regard to various heat stress as well as a wide range of analyzed seminal parameters. However, hyperthermia should be seriously considered as an important factor responsible for transient and/or persistent infertility risk factor and actions towards removal of genital heat stress shall be pursued in male infertile patients. Specific work-up for temperature-dependent contraceptive method has not been yet reliably elaborated although it could be a relatively harmless and reversible procedure.

## Acknowledgements

The study was supported by National Science Centre, Poland, Grant No. 2015/19/B/NZ5/02241.

## References

- Abd-Elmoaty M.A., Saleh R., Sharma R., Agarwal A.: Increased levels of oxidants and reduced antioxidants in semen of infertile men with varicocele. *Fertil Steril.* 2010, 94, 1531–1534. PMID: 20117772. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.12.039
- Abo El-Khair S.M., Gaballah M.A., Abdel-Gawad M.M., Ismail S.R.M., Elsamanoudy A.Z.: Spermatozoal fractalkine signaling pathway is upregulated in subclinical varicocele patients with normal seminogram and low-level leucospermia. *Adv Urol.* 2017, 2017, 674237. PMID: 29527225. doi: 10.1155/2017/5674237
- Agarwal A., Cho C.L., Majzoub A., Esteves S.C.: The Society for Translational Medicine: clinical practice guidelines for sperm DNA fragmentation testing in male infertility. *Transl Androl Urol.* 2017, 6, S720–S733. PMID: 29082206. doi: 10.21037/tau.2017.08.06
- Agoulnik A.I., Huang Z., Ferguson L.: Spermatogenesis in cryptorchidism. *Methods Mol Biol.* 2012, 825, 127–147. PMID: 22144242. doi: 10.1007/978-1-61779-436-0\_11
- Ahmad G., Moinard N., Esquerré-Lamare C., Mieusset R., Bujan L.: Mild induced testicular and epididymal hyperthermia alters sperm chromatin integrity in men. *Fertil Steril.* 2012, 97, 546–553. PMID: 22265039. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.12.025
- Aitken R.J., Baker M.A.: Oxidative stress, spermatozoa and leukocytic infiltration: relationships forged by the opposing forces of microbial invasion and the search for perfection. *J Reprod Immunol.* 2013, 100, 11–19. PMID: 24007809. doi: 10.1016/j.jri.2013.06.005
- Aitken R.J., Gibb Z., Baker M.A., Drevet J., Gharagozloo P.: Causes and consequences of oxidative stress in spermatozoa. *Reprod Fertil Dev.* 2016, 28, 1–10. PMID: 27062870. doi: 10.1071/RD15325
- Aitken R.J., Jones K.T., Robertson S.A.: Reactive oxygen species and sperm function in sickness and in health. *J Androl.* 2012, 33, 1096–1106. PMID: 22879525. doi: 10.2164/jandrol.112.016535
- Allamaneni S.S., Naughton C.K., Sharma R.K., Thomas A.J. Jr, Agarwal A.: Increased seminal reactive oxygen species levels in patients with varicoceles correlate with varicocele grade but not with testis size. *Fertil Steril.* 2004, 82, 1684–1686. PMID: 15589881. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.04.071
- Andrade-Rocha F.T.: Temporary impairment of semen quality following recent acute fever. *Ann Clin Lab Sci.* 2013, 43, 94–97. PMID: 23462613
- Banks S., King S.A., Irvine D.S., Saunders P.T.: Impact of a mild scrotal heat stress on DNA integrity in murine spermatozoa. *Reproduction.* 2005, 129, 505–514. PMID: 15798026. doi: 10.1530/rep.1.00531
- Barthold J.S., Reinhardt S., Thorup J.: Genetic, maternal, and environmental risk factors for cryptorchidism: An update. *Eur J Pediatr Surg.* 2016, 26, 399–408. PMID: 27642851. doi: 10.1055/s-0036-1592416
- Barzideh J., Scott R.J., Aitken R.J.: Analysis of the global methylation status of human spermatozoa and its association with the tendency of these cells to enter apoptosis. *Andrologia.* 2013, 45, 424–429. PMID: 23121197. doi: 10.1111/and.12033
- Blumer C.G., Restelli A.E., Giudice P.T., Soler T.B., Fraietta R., Nichi M. et al.: Effect of varicocele on sperm function and semen oxidative stress. *BJU Int.* 2012, 109, 259–265. PMID: 21592296. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10240.x
- Bonde J.P.: Occupational risk to male reproduction. *G Ital Med Lav Ergon.* 2002, 24, 112–117. PMID: 21592296. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10240.x
- Bonde J.P.: Semen quality in welders exposed to radiant heat. *Br J Ind Med.* 1990, 249, 5–10. PMID: 1733456
- Bozhedomov V.A., Lipatova N.A., Rokhlikov I.M., Alexeev R.A., Ushakova I.V., Sukhikh G.T.: Male fertility and varicocele: role of immune factors. *Andrology.* 2014, 2, 51–58. PMID: 24285668. doi: 10.1111/j.2047-2927.2013.00160.x
- Bozhedomov V.A., Nikolaeva M.A., Ushakova I.V., Lipatova N.A., Bozhedomov G.E., Sukhikh G.T.: Functional deficit of sperm and fertility impairment in men with antisperm antibodies. *J Reprod Immunol.* 2015, 112, 95–101. PMID: 26409252. doi: 10.1016/j.jri.2015.08.002
- Brindley G.S.: Deep scrotal temperature and the effect on it of clothing, air temperature, activity, posture and paraplegia. *Br J Urol.* 1982, 54, 49–55. PMID: 7059758
- Brown-Woodman P.D., Post E.J., Gass G.C., White I.G.: The effect of a single sauna exposure on spermatozoa. *Arch Androl.* 1984, 12, 9–15. PMID: 6476971
- Bujan L., Daudin M., Charlet J.P., Thonneau P., Mieusset R.: Increase in scrotal temperature in car drivers. *Hum Reprod.* 2000, 15, 1355–1357. PMID: 10831568
- Carlsen E., Andersson A.M., Petersen J.H., Skakkebaek N.E.: History of febrile illness and variation in semen quality. *Hum Reprod.* 2003, 18, 2089–2092. PMID: 14507826
- Carrell D.T.: Epigenetics of the male gamete. *Fertil Steril.* 2012, 97, 267–274. PMID: 22289286. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.12.036
- Chang F.W., Sun G.H., Cheng Y.Y., Chen I.C., Chen H.H., Wu G.J.: Effects of varicocele upon the expression of apoptosis related proteins. *Andrologia.* 2010, 42, 225–230. PMID: 20629644. doi: 10.1111/j.1439-0272.2009.00981.x
- Chen J., Wu S., Wen S., Shen L., Peng J., Yan C. et al.: The mechanism of environmental endocrine disruptors (DEHP) induces epigenetic transgenerational inheritance of cryptorchidism. *PLoS One.* 2015, 10:e0126403. PMID: 26035430. doi: 10.1371/journal.pone.0126403
- Chia S.E., Ong C.N., Lee S.T., Tsakok F.H.: Study of the effects of occupation and industry on sperm quality. *Ann Acad Med Singapore.* 1994, 23, 645–649. PMID: 7847740
- Chiu W.W., Chamley L.W.: Clinical associations and mechanisms of action of antisperm antibodies. *Fertil Steril.* 2004, 82, 529–535. PMID: 15374685. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.09.084
- Cho C.L., Esteves S.C., Agarwal A.: Novel insights into the pathophysiology of varicocele and its association with reactive oxygen species and sperm DNA fragmentation. *Asian J Androl.* 2016, 18, 186–193. PMID: 26732105. doi: 10.4103/1008-682X.170441
- Cortés-Gutiérrez E.I., Dávila-Rodríguez M.I., Fernández J.L., López-Fernández C., Aragón-Tovar A.R., Urbina-Bernal L.C. et al.: DNA damage in spermatozoa from infertile men with varicocele evaluated by sperm chromatin dispersion and DBD-FISH. *Arch Gynecol Obstet.* 2016, 293, 189–196. PMID: 26223186. doi: 10.1007/s00404-015-3822-y

- Cui L., Fang L., Shi B., Qiu S., Ye Y.: Spermatozoa micro ribonucleic acid-34c level is correlated with intracytoplasmic sperm injection outcomes. *Fertil Steril.* 2015, 104, 312-7.e1. PMID: 26051092. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.05.003.
- Demirel Z., Karademir I., Uslu A.U., Güragac A., Aksu Y.: The relationship between inflammation and mean platelet volume in varicocele pathophysiology. *Rev Int Androl.* 2018, 16, 137-142. PMID: 30286867. doi: 10.1016/j.androl.2017.06.005.
- Denomme M.M., McCallie B.R., Parks J.C., Schoolcraft W.B., Katz-Jaffe M.G.: Alterations in the sperm histone-retained epigenome are associated with unexplained male factor infertility and poor blastocyst development in donor oocyte IVF cycles. *Hum Reprod.* 2017, 32, 2443-2455. PMID: 29087470. doi: 10.1093/humrep/dex317.
- Diamant F., Petersen C.G., Mauri A.L., Conmar V., Mattila M., Vagnini L.D.: Semen parameters in men with varicocele: DNA fragmentation, chromatin packaging, mitochondrial membrane potential, and apoptosis. *JBRA Assist Reprod.* 2017, 21, 295-301. PMID: 29068181. doi: 10.5935/1518-0557.20170053.
- Djaladat H., Mehrsai A., Rezazade M., Dialadat Y., Pourmand G.: Varicocele and antisperm antibody: fact or fiction? *South Med J.* 2006, 99, 44-47. PMID: 16466121. doi: 10.1097/01.smj.0000197036.08282.70.
- Dunkel L., Taskinen S., Hovatta O., Tilly J.L., Wikström S.: Germ cell apoptosis after treatment of cryptorchidism with human chorionic gonadotropin is associated with impaired reproductive function in the adult. *J Clin Invest.* 1997, 100, 2341-2346. PMID: 9410913. doi: 10.1172/JCI119773.
- Durairajanayagam D., Agarwal A., Ong C.: Causes, effects and molecular mechanisms of testicular heat stress. *Reprod Biomed Online.* 2015, 30, 14-27. PMID: 25456164. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.09.018.
- Durairajanayagam D., Sharma R.K., du Plessis S.S., Agarwal A.: Testicular heat stress and sperm quality. In: *Male infertility a complete guide to lifestyle and environmental factors.* Ed. S.S. du Plessis, A. Agarwal, E.S. Sabanegh, Jr. Springer, New York 2014, 105-125. doi: 10.1007/978-1-4939-1040-3\_8.
- Eggert-Kruse W., Kiefer I., Beck C., Demirakca T., Strowitzki T.: Role for tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and interleukin 1-beta (IL-1beta) determination in seminal plasma during infertility investigation. *Fertil Steril.* 2007, 87, 810-823. PMID: 17430733. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.08.103.
- Eid A.A., Younan D.N.: Seminal Tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand and its relationship to infertility in Egyptian patients with varicocele. *Andrologia.* 2015, 47, 1028-1033. PMID: 25351208. doi: 10.1111/and.12373.
- Esteves S.C., Agarwal A., Majzoub A.: Unraveling the utility and limitations of clinical practice guidelines. *Transl Androl Urol.* 2017, 6(Suppl 4), S506-S508. PMID: 29082955. doi: 10.21037/tau.2017.03.45.
- Figa-Talamanca I., Cini C., Varricchio G.C., Dondero F., Gandini L., Lenzi A. et al.: Effects of prolonged automobile driving on male reproduction function: a study among taxi drivers. *Am J Ind Med.* 1996, 30, 750-758. PMID: 8914722. doi: org/10.1002/(SICI)1097-0274(199612)30:6<750::AID-AJIM12>3.0.CO;2-1.
- Figa-Talamanca I., Dell'Orco V., Pupi A., Dondero F., Gandini L., Lenzi A. et al.: Fertility and semen quality of workers exposed to high temperatures in the ceramics industry. *Reprod Toxicol.* 1992, 6, 517-523. PMID: 1288761.
- Foroozan-Brooji S., Tavalaee M., Lockshin R.A., Zakari Z., Abbasi H., Nasr-Esfahani M.H.: Comparison of main molecular markers involved in autophagy and apoptosis pathways between spermatozoa of infertile men with varicocele and fertile individuals. *Andrologia.* 2018, e13177 PMID: 30353556. doi: 10.1111/and.13177.
- Fraczek M., Hryhorowicz M., Gill K., Zarzycka M., Gaczarzewicz D., Jedrzejczak P. et al.: The effect of bacteriospermia and leukocytospermia on conventional and nonconventional semen parameters in healthy young normozoospermic males. *J Reprod Immunol.* 2016, 118, 18-27. PMID: 27606568. doi: 10.1016/j.jri.2016.08.006.
- Fraczek M., Kurpisz M.: Cytokines in the male reproductive tract and their role in infertility disorders. *J Reprod Immunol.* 2015, 108, 98-104. PMID: 25796532. doi: 10.1016/j.jri.2015.02.001.
- Fujisawa M., Ishikawa T.: Soluble forms of Fas and Fas ligand concentrations in the seminal plasma of infertile men with varicocele. *J Urol.* 2003, 170, 2363-2365. PMID: 14634417. doi: 10.1097/01.ju.0000095326.78152.a2.
- Fujisawa M., Hiramine C., Tanaka H., Okada H., Arakawa S., Kamidono S.: Decrease in apoptosis of germ cells in the testes of infertile men with varicocele. *World J Urol.* 1999, 17, 296-300. PMID: 10552147.
- Garolla A., Torino M., Sartini B., Cosci I., Patassini C., Carraro U. et al.: Seminal and molecular evidence that sauna exposure affects human spermatogenesis. *Hum Reprod.* 2013, 28, 877-885. PMID: 23411620. doi: 10.1093/humrep/det020.
- Guzel O., Aslan Y., Balci M., Tuncel A., Unal B., Atan A.: Significant worsening sperm parameters are associated to testicular hypotrophy in patients with a high grade varicocele. *Actas Urol Esp.* 2015, 39, 392-395. PMID: 25682355. doi: 10.1016/j.acuro.2014.08.005.
- Hadziselimovic F.: Successful treatment of unilateral cryptorchid boys risking infertility with LH-RH analogue. *Int Braz J Urol.* 2008, 34, 319-328. PMID: 18601762.
- Hamerezae M., Dehghan S.F., Golbabaee F., Fathi A., Barzegar L., Heidarnajad N.: Assessment of semen quality among workers exposed to heat stress: A cross-sectional study in a steel industry. *Saf Health Work.* 2018, 9, 232-235. PMID: 29928539. doi: 10.1016/j.shaw.2017.07.003.
- Hammoud A.O., Gibson M., Peterson C.M., Meikle A.W., Carrell D.T.: Impact of male obesity on infertility: A critical review of the current literature. *Fertil Steril.* 2008, 90, 897-904. PMID: 18929048. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.026.
- Hassan A., el-Nashar E.M., Mostafa T.: Programmed cell death in varicocele-bearing testes. *Andrologia.* 2009, 41, 39-45. PMID: 19143729. doi: 10.1111/j.1439-0272.2008.00894.x.
- Henderson J., Rennie G.C., Baker H.W.: Association between occupational group and sperm concentration in infertile men. *Clin Reprod Fertil.* 1986, 4, 275-281. PMID: 3779582.
- Hendin B.N., Kolettis P.N., Sharma R.K., Thomas A.J. Jr, Agarwal A.: Varicocele is associated with elevated spermatozoal reactive oxygen species production and diminished seminal plasma antioxidant capacity. *J Urol.* 1999, 161, 1831-1834. PMID: 10332447.
- Imamoğlu M., Bülbül S.S., Kaklıkkaya N., Sarihan H.: Oxidative, inflammatory and immunologic status in children with undescended testes. *Pediatr Int.* 2012, 54, 816-819. PMID: 22783848. doi: 10.1111/j.1442-200X.2012.03695.x.
- Ishii T., Matsuki S., Iuchi Y., Okada F., Toyosaki S., Tomita Y. et al.: Accelerated impairment of spermatogenic cells in SOD1-knockout mice under heat stress. *Free Radic Res.* 2005, 39, 697-705. PMID: 16036348. doi: 10.1080/10715760500130517.
- Ishikawa T., Fujioka H., Ishimura T., Takenaka A., Fujisawa M.: Increased testicular 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in patients with varicocele. *BJU Int.* 2007, 100, 863-866. PMID: 17559562. doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.07008.x.
- Ji Z., Lu R., Mou L., Duan Y.G., Zhang Q., Wang Y. et al.: Expressions of miR-15a and its target gene HSPA1B in the spermatozoa of patients with varicocele. *Reproduction.* 2014, 147, 693-701. PMID: 24481955. doi: 10.1530/REP-13-0656.
- Jia Y., Hikim A.P., Lue Y.H., Swerdloff R.S., Vera Y., Zhang X.S. et al.: Signaling pathways for germ cell death in adult cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) induced by mild testicular hyperthermia and exogenous testosterone treatment. *Biol Reprod.* 2007, 77, 83-92. PMID: 17377139. doi: 10.1095/biolreprod.106.058594.
- Jiang H., Zhu W.J.: Cryptorchidism is not a risk factor for antisperm antibody production in post-orchidopexy males with infertility. *Urol Int.* 2013, 90, 470-474. PMID: 23614969. doi: 10.1159/000348824.
- Jockenhovel F., Grawe A., Nieschlag E.: A portable digital data recorder for long-term monitoring of scrotal temperatures. *Fertil Steril.* 1990, 54, 694-700. PMID: 2209892.
- Jørgensen N., Andersen A.G., Eustache F., Irvine D.S., Suominen J., Petersen J.H. et al.: Regional differences in semen quality in Europe. *Hum Reprod.* 2001, 16, 1012-1019. PMID: 11331653.
- Jung A., Schuppe H.C.: Influence of genital heat stress on semen quality in humans. *Andrologia.* 2007, 39, 203-215. PMID: 18076419. doi: 10.1111/j.1439-0272.2007.00794.x.
- Jung A., Schuppe H.C., Schill W.B.: Fever as etiology of temporary infertility in the man. *Hautarzt.* 2001, 52, 1090-1093. PMID: 11910858.

- Jung A., Strauss P., Lindner H.J., Schuppe H.C.: Influence of moderate cycling on scrotal temperature. *Int J Androl.* 2008, 31, 403–407. PMID: 17651404. doi: 10.1111/j.1365-2605.2007.00783.x.
- Kort H.I., Massey J.B., Elsner C.W., Mitchell-Leef D., Shapiro D.B., Witt M.A. et al.: Impact of body mass index values on sperm quantity and quality. *J Androl.* 2006, 27, 450–452. PMID: 16339454. doi: 10.2164/jandrol.05124.
- Koskelo R., Zaproudina N., Vuorikari K.: High scrotal temperatures and chairs in the pathophysiology of poor semen quality. *Pathophysiology.* 2005, 11, 221–224. PMID: 15837168. doi: 10.1016/j.pathophys.2005.02.006.
- Ku J.H., Shim H.B., Kim S.W., Paick J.S.: The role of apoptosis in the pathogenesis of varicocele. *BJU Int.* 2005, 96, 1092–1096. PMID: 16225534. doi: 10.1111/j.1464-410X.2005.05807.x.
- Kumar S., Zaidi S.S., Gautam A.K., Dave L.M., Saiyed H.N.: Semen quality and reproductive hormones among welders - A preliminary study. *Environ Health Prev Med.* 2003, 8, 64–67. PMID: 21432091. doi: 10.1007/BF02897929.
- Kurtz M.P., Zurakowski D., Rosoklija I., Bauer S.B., Borer J.G., Johnson K.L. et al.: Semen parameters in adolescents with varicocele: Association with testis volume differential and total testis volume. *J Urol.* 2015, 193, 1843–1847. PMID: 26603578. doi: 10.1016/j.juro.2015.08.094.
- Laven J.S., Haverkorn M.J., Bots R.S.: Influence of occupation and living habits on semen quality in men (scrotal insulation and semen quality). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1988, 29, 137–141. PMID: 3192034.
- Laqqan M., Tierling S., Alkhaled Y., LoPorto C., Hammadeh M.E.: Alterations in sperm DNA methylation patterns of oligospermic males. *Reprod Biol.* 2017, 17, 396–400. PMID: 29108863. doi: 10.1016/j.repbio.2017.10.007.
- Lee P.A., Coughlin M.T.: Leydig cell function after cryptorchidism: evidence of the beneficial result of early surgery. *J Urol.* 2002, 167, 1824–1827. PMID: 11912442.
- Lerchl A., Keck C., Spiteri-Grech J., Nieschlag E.: Diurnal variations in scrotal temperature of normal men and patients with varicocele before and after treatment. *Int J Androl.* 1993, 16, 195–200. PMID: 8359934.
- Leung A.K., Sharp P.A.: MicroRNA functions in stress responses. *Mol Cell.* 2010, 40, 205–215. PMID: 20965416. doi: 10.1016/j.molcel.2010.09.027.
- Lotti F., Baldi E., Corona G., Lombardo F., Maseroli E., Degl'Innocenti S.: Epididymal more than testicular abnormalities are associated with the occurrence of antisperm antibodies as evaluated by the MAR test. *Hum Reprod.* 2018. PMID: 29982596. doi: 10.1093/humrep/dey235.
- Lotti F., Maggi M.: Interleukin 8 and the male genital tract. *J Reprod Immunol.* 2013, 100, 54–65. PMID: 23611586. doi: 10.1016/j.jri.2013.02.004.
- Loveland K.L., Klein B., Pueschl D., Indumathy S., Bergmann M., Loveland B.E.: Cytokines in male fertility and reproductive pathologies: immunoregulation and beyond. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017, 8, 307. PMID: 29250030. doi: 10.3389/fendo.2017.00307.
- Lynch R., Lewis-Jones D.I., Machin D.G., Desmond A.D.: Improved seminal characteristics in infertile men after a conservative treatment regimen based on the avoidance of testicular hyperthermia. *Fertil Steril.* 1986, 46, 476–479. PMID: 3743798.
- Mallidis C., Howard E.J., Baker H.W.: Variation of semen quality in normal men. *Int J Androl.* 1991, 14, 99–107. PMID: 1869320.
- Micheli L., Cerretani D., Collodel G., Menchiari A., Moltoni L., Fiaschi A.I. et al.: Evaluation of enzymatic and non-enzymatic antioxidants in seminal plasma of men with genitourinary infections, varicocele and idiopathic infertility. *Andrology.* 2016, 4, 456–464. PMID: 27027567. doi: 10.1111/andr.12181.
- Mieusset R., Bengoudifa B., Bujan L.: Effect of posture and clothing on scrotal temperature in fertile men. *J Androl.* 2007, 28, 170–175. PMID: 16957137. doi: 10.2164/jandrol.106.000646.
- Mieusset R., Bujan L.: Testicular heating and its possible contributions to male infertility: a review. *Int J Androl.* 1995, 18, 169–184. PMID: 7591190.
- Moretti E., Cosci I., Spreafico A., Serchi T., Cuppone A.M., Collodel G.: Semen characteristics and inflammatory mediators in infertile men with different clinical diagnoses. *Int J Androl.* 2009, 32, 637–646. PMID: 18710409. doi: 10.1111/j.1365-2605.2008.00911.x.
- Moretti E., Di Cairano G., Capitani S., Scapigliati G., Baccetti B., Collodel G.: Cryptorchidism and semen quality: a TEM and molecular study. *J Androl.* 2007, 28, 194–199. PMID: 16988323. doi: 10.2164/jandrol.106.000828.
- Moretti E., Collodel G., Mazzi L., Campagna M., Lacoconi F., Figura N.: Resistin, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, and human semen parameters in the presence of leukocytospermia, smoking habit, and varicocele. *Fertil Steril.* 2014, 102, 354–360. PMID: 24830311. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.04.017.
- Mostafa T., Rashed L.A., Nabil N.I., Osman I., Mostafa R., Farag M.: Seminal miRNA relationship with apoptotic markers and oxidative stress in infertile men with varicocele. *Biomed Res Int.* 2016, 2016, 4302754. PMID: 28105423. doi: 10.1155/2016/4302754.
- Mostafa T., Anis T., El Nashar A., Imam H., Osman I.: Seminal plasma reactive oxygen species-antioxidants relationship with varicocele grade. *Andrologia.* 2012, 44, 66–69. PMID: 21651600. doi: 10.1111/j.1439-0272.2010.01111.x.
- Munkelwitz R., Gilbert B.R.: Are boxer shorts really better? A critical analysis of the role of underwear type in male subfertility. *J Urol.* 1998, 160, 1329–1333. PMID: 9751347.
- Muratori M., Marchiani S., Tamburrino L., Cambi M., Lotti F., Natali I. et al.: DNA fragmentation in brighter sperm predicts male fertility independently from age and semen parameters. *Fertil Steril.* 2015, 104, 582–590. PMID: 26151619. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.06.005.
- Nallella K.P., Allamaneni S.S., Pasqualotto F.F., Sharma R.K., Thomas A.J. Jr, Agarwal A.: Relationship of interleukin-6 with semen characteristics and oxidative stress in patients with varicocele. *Urology.* 2004, 64, 1010–1013. PMID: 15533496. doi: 10.1016/j.urology.2004.05.045.
- Nieschlag E.N., Behre H.M., Nieschlag S. (ed.): *Andrology – male reproductive health and dysfunction.* Springer, Berlin Heidelberg 2010. doi: 10.1007/978-3-540-78355-8\_13.
- Nork J.J., Berger J.H., Crain D.S., Christman M.S.: Youth varicocele and varicocele treatment: a meta-analysis of semen outcomes. *Fertil Steril.* 2014, 102, 381–387. PMID: 24907913. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.04.049.
- O'Flaherty C., Matsushita-Fournier D.: Reactive oxygen species and protein modifications in spermatozoa. *Biol Reprod.* 2017, 97, 577–585. PMID: 29025014. doi: 10.1093/biolre/iox104.
- Ofordeme K.G., Aslan A.R., Nazir T.M., Hayner-Buchan A., Kogan B.A.: Apoptosis and proliferation in human undescended testes. *BJU Int.* 2005, 96, 634–638. PMID: 16104924. doi: 10.1111/j.1464-410X.2005.05698.x.
- Olszewska M., Barciszewska M.Z., Fraczek M., Huleyuk N., Chernykh V.B., Zastavna D. et al.: Global methylation status of sperm DNA in carriers of chromosome structural alterations. *Asian J Androl.* 2017, 19, 117–124. PMID: 26908061. doi: 10.4103/1008-682X.168684.
- Park Y.S., Lee S.H., Choi H.W., Lee H.S., Lee J.S., Seo J.T.: Abnormal human sperm parameters contribute to sperm DNA fragmentation in men with varicocele. *World J Mens Health.* 2018, 36, 239–247. PMID: 30079641. doi: 10.5534/wjmh.180014.
- Peluso G., Palmieri A., Cozza P.P., Morrone G., Verze P., Longo N. et al.: The study of spermatid DNA fragmentation and sperm motility in infertile subjects. *Arch Ital Urol Androl.* 2013, 85, 8–13. PMID: 23695398. doi: 10.4081/aiua.2013.1.8.
- Perdichizzi A., Nicoletti F., La Vignera S., Barone N., D'Agata R., Vicari E. et al.: Effects of tumour necrosis factor-alpha on human sperm motility and apoptosis. *J Clin Immunol.* 2007, 27, 152–162. PMID: 17308869. doi: 10.1007/s10875-007-9071-5.
- Rao M., Zeng Z., Tang L., Cheng G., Xia W., Zhu C.: Next-generation sequencing-based microRNA profiling of mice testis subjected to transient heat stress. *Oncotarget.* 2017, 8, 111672–111682. PMID: 29340083. doi: 10.18632/oncotarget.22900.
- Rao M., Zhao X.L., Yang J., Hu S.F., Lei H., Xia W. et al.: Effect of transient scrotal hyperthermia on sperm parameters, seminal plasma biochemical markers, and oxidative stress in men. *Asian J Androl.* 2015, 17, 668–675. PMID: 25652627. doi: 10.4103/1008-682X.146967.
- Rao M., Xia W., Yang J., Hu L.X., Hu S.F., Lei H. et al.: Transient scrotal hyperthermia affects human sperm DNA integrity, sperm apoptosis, and sperm protein expression. *Andrology.* 2016, 4, 1054–1063. PMID: 27410176. doi: 10.1111/andr.12228.
- Restrepo B., Cardona-Maya W.: Antisperm antibodies and fertility association. *Actas Urol Esp.* 2013, 37, 571–578. PMID: 23428233. doi: 10.1016/j.acuro.2012.11.003.

- Rock J., Robinson D.: Effect of induced intrascrotal hyperthermia on testicular function in man. *Am J Obstet Gynecol.* 1965, 93, 793–801. PMID: 5845213.
- Sabbaghi M., Aram R., Roustaei H., Fadavi Islam M., Daneshvar M., Castaño A.R. et al.: IL-17A concentration of seminal plasma and follicular fluid in infertile men and women with various clinical diagnoses. *Immunol Invest.* 2014, 43, 17–26. PMID: 24927491. doi: 10.3109/08820139.2014.909453.
- Sahin Z., Celik-Ozenci C., Akkoyunlu G., Korgun E.T., Acar N., Erdogru T. et al.: Increased expression of interleukin-1alpha and interleukin-1beta is associated with experimental varicocele. *Fertil Steril.* 2006, 85, 1265–1275. PMID: 16616101. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.10.025.
- Saikhun J., Kitiyanant Y., Vanadurongwan V., Pavasuthipaisit K.: Effects of sauna on sperm movement characteristics of normal men measured by computer-assisted sperm analysis. *Int J Androl.* 1998, 21, 358–363. PMID: 9972494. doi: 10.1046/j.1365-2605.1998.00138.x
- Sakamoto Y., Ishikawa T., Kondo Y., Yamaguchi K., Fujisawa M.: The assessment of oxidative stress in infertile patients with varicocele. *BJU Int.* 2008, 101, 1547–1552. PMID: 18294306. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.07517.x.
- Saleh R.A., Agarwal A., Sharma R.K., Said T.M., Sikka S.C., Thomas A.J. Jr.: Evaluation of nuclear DNA damage in spermatozoa from infertile men with varicocele. *Fertil Steril.* 2003, 80, 1431–1436. PMID: 14667879. doi: 10.1016/S0015-0282(03)02211-8.
- Sas M., Szollosi J.: Impaired spermiogenesis as a common finding among professional drivers. *Arch Androl.* 1979, 3, 57–60. PMID: 485661.
- Schon S.B., Luense L.J., Wang X., Bartolomei M.S., Coutifaris C., Garcia B.A. et al.: Histone modification signatures in human sperm distinguish clinical abnormalities. *J Assist Reprod Genet.* 2018. PMID: 30397898. doi: 10.1007/s10815-018-1354-7.
- Sergerie M., Mieuisset R., Croute F., Daudin M., Bujan L.: High risk of temporary alteration of semen parameters after recent acute febrile illness. *Fertil Steril.* 2007, 88, 970–977. PMID: 17434502. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.12.045.
- Setchell B.P.: The Parkes Lecture. Heat and the testis. *J Reprod Fertil.* 1998, 114, 179–194. PMID: 10070346.
- Shafik A.: Contraceptive efficacy of polyester-induced azoospermia in normal men. *Contraception.* 1992, 45, 439–451. PMID: 1623716. doi: 10.1016/0010-7824(92)90157-0.
- Shafik A.: Testicular suspension as a method of male contraception: technique and results. *Adv Contracept Deliv Syst.* 1991, 7, 269–279. PMID: 12284770.
- Shafik A., Olfat S.: Lipectomy in the treatment of scrotal lipomatosis. *Br J Urol.* 1981b, 53, 55–61. PMID: 7470804.
- Shafik A., Olfat S.: Scrotal lipomatosis. *Br J Urol.* 1981a, 53, 50–54. PMID: 7470803.
- Sheehan M.M., Ramasamy R., Lamb D.J.: Molecular mechanisms involved in varicocele-associated infertility. *J Assist Reprod Genet.* 2014, 31, 521–526. PMID: 24643631. doi: 10.1007/s10815-014-0200-9.
- Sheynkin Y., Jung M., Yoo P., Schulsinger D., Komaroff E.: Increase in scrotal temperature in laptop computer users. *Hum Reprod.* 2005, 20, 452–455. PMID: 15591087. doi: 10.1093/humrep/deh616.
- Shiraishi K., Takihara H., Matsuyama H.: Elevated scrotal temperature, but not varicocele grade, reflects testicular oxidative stress-mediated apoptosis. *World J Urol.* 2010, 28, 359–364. PMID: 19655149. doi: 10.1007/s00345-009-0462-5.
- Skandhan K.P., Rajahariprasad A.: The process of spermatogenesis liberates significant heat and the scrotum has a role in body thermoregulation. *Med Hypotheses.* 2007, 68, 303–307. PMID: 17011725. doi: 10.1016/j.mehy.2006.06.058.
- Smith R., Kaune H., Parodi D., Madariaga M., Morales I., Rios R. et al.: Extent of sperm DNA damage in spermatozoa from men examined for infertility. Relationship with oxidative stress. *Rev Med Chil.* 2007, 135, 279–286. PMID: 17505572. doi: /S0034-98872007000300001.
- Smith R., Kaune H., Parodi D., Madariaga M., Rios R., Morales I. et al.: Increased sperm DNA damage in patients with varicocele: relationship with seminal oxidative stress. *Hum Reprod.* 2006, 21, 986–993. PMID: 16361286. doi: 10.1093/humrep/dei429.
- Tavalaee M., Bahreinian M., Barekat F., Abbasi H., Nasr-Esfahani M.H.: Effect of varicocelelectomy on sperm functional characteristics and DNA methylation. *Andrologia.* 2015, 47, 904–909. PMID: 25234073. doi: 10.1111/and.12345.
- Tennakoon V.: A Review: Have we identified the risk factors for the formation of antisperm antibodies? *Androl Gynecol: Curr Res.* 2013, 1, 1.
- Thonneau P., Ducot B., Bujan L., Mieuisset R., Spira A.: Effect of male occupational heat exposure on time to pregnancy. *Int J Androl.* 1997, 20, 274–278. PMID: 16130271. doi: 10.1046/j.1365-2605.1997.d01-303.x.
- Thonneau P., Ducot B., Bujan L., Mieuisset R., Spira A.: Heat exposure as a hazard to male fertility. *Lancet.* 1996, 347, 204–205. PMID: 8544585. doi: 10.1016/S0140-6736(96)90391-8.
- Tiemessen C.H., Evers J.L., Bots R.S.: Tight-fitting underwear and sperm quality. *Lancet.* 1996, 347, 1844–1845. PMID: 8667967. doi: 10.1016/S0140-6736(96)91670-0.
- Toppari J., Rodprasert W., Virtanen H.E.: Cryptorchidism – disease or symptom? *Ann Endocrinol (Paris).* 2014, 75, 72–76. PMID: 24786701. doi: 10.1016/j.ando.2014.04.010.
- Tremellen K.: Oxidative stress and male infertility – a clinical perspective. *Hum Reprod Update.* 2008, 14, 243–258. PMID: 18281241. doi: 10.1093/humupd/dmn004.
- Trsinar B., Muravec U.R.: Fertility potential after unilateral and bilateral orchidopexy for cryptorchidism. *World J Urol.* 2009, 27, 513–519. PMID: 19352683. doi: 10.1007/s00345-009-0406-0.
- Veräjänkorkva E., Laato M., Pöllänen P.: Analysis of 508 infertile male patients in south-western Finland in 1980–2000: hormonal status and factors predisposing to immunological infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003, 111, 173–178. PMID: 14597247. doi: 10.1016/S0301-2115(03)00312-9.
- Vivas-Acevedo G., Lozano-Hernández R., Camejo M.I.: Varicocele decreases epididymal neutral  $\alpha$ -glucosidase and is associated with alteration of nuclear DNA and plasma membrane in spermatozoa. *BJU Int.* 2014, 113, 642–649. PMID: 24148354. doi: 10.1111/bju.12523.
- Voegeli M.: Contraception through temporary male sterilization. *Smith College Library, Northampton, MA.* 1956.
- Walsh T.J., Turek P.J.: Immunologic infertility. In: *Infertility in the male.* Ed. L.I. Lipshultz, S.S. Howards, C.S. Niederberger. 4th ed. Cambridge University Press, New York 2009, 277–294.
- Wang C., McDonald V., Leung A., Superlano L., Berman N., Hull L. et al.: Effect of increased scrotal temperature on sperm production in normal men. *Fertil Steril.* 1997, 68, 334–339. PMID: 9240266. doi: 10.1016/S0015-0282(97)81525-7.
- Wang H., Lv Y., Hu K., Feng T., Jin Y., Wang Y. et al.: Seminal plasma leptin and spermatozoon apoptosis in patients with varicocele and leucocytospermia. *Andrologia.* 2015, 47, 655–661. PMID: 25081128. doi: 10.1111/and.12313.
- Watanabe A.: The effect of heat on the human spermatogenesis. *Kyushu J Med Sci.* 1959, 10, 101–107.
- Wilmink G.J., Roth C.L., Ibey B.L., Ketchum N., Bernhard J., Cerna C.Z. et al.: Identification of microRNAs associated with hyperthermia-induced cellular stress response. *Cell Stress Chaperones.* 2010, 15, 1027–1038. PMID: 20352393. doi: 10.1007/s12192-010-0189-7.
- Wu G.J., Chang F.W., Lee S.S., Cheng Y.Y., Chen C.H., Chen I.C.: Apoptosis-related phenotype of ejaculated spermatozoa in patients with varicocele. *Fertil Steril.* 2009, 91, 831–837. PMID: 18314115. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.12.058.
- Zeinali M., Hadian Amree A., Khorramdelazad H., Karami H., Abedinzadeh M.: Inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the seminal plasma of infertile men suffering from varicocele. *Andrologia.* 2017, 49, e12685. PMID: 27709650. doi: 10.1111/and.12685.
- Zhang M.H., Shi Z.D., Yu J.C., Zhang Y.P., Wang L.G., Qiu Y.: Scrotal heat stress causes sperm chromatin damage and cysteinyl aspartate-specific proteinases 3 changes in fertile men. *J Assist Reprod Genet.* 2015a, 32, 747–755. PMID: 25702164. doi: 10.1007/s10815-015-0451-0.
- Zhang M.H., Zhai L.P., Fang Z.Y., Li A.N., Qiu Y., Liu Y.X.: Impact of a mild scrotal heating on sperm chromosomal abnormality, acrosin activity and seminal alpha-glucosidase in human fertile males. *Andrologia.* 2018. PMID: 29468755. doi: 10.1111/and.12985.
- Zhang M.H., Zhang A.D., Shi Z.D., Wang L.G., Qiu Y.: Changes in levels of seminal nitric oxide synthase, macrophage migration inhibitory factor, sperm

DNA integrity and Caspase-3 in fertile men after scrotal heat stress. *PLoS One*. 2015b, 10, e0141320. PMID: 26512992. doi: 10.1371/journal.pone.0141320.

Zhou T., Zhang W., Chen Q., Li L., Cao H., Xu C.L. *et al.*: Effect of varicocelectomy on testis volume and semen parameters in adolescents: a meta-analysis. *Asian J Androl*. 2015, 17, 1012–1016. PMID: 25677136. doi: 10.4103/1008-682X.148075.

Zhu H., Cui Y., Xie J., Chen L., Chen X., Guo X. *et al.*: Proteomic analysis of testis biopsies in men treated with transient scrotal hyperthermia reveals the potential targets for contraceptive development. *Proteomics*. 2010, 10, 3480–3493. PMID: 20815088. doi: 10.1002/pmic.201000281.

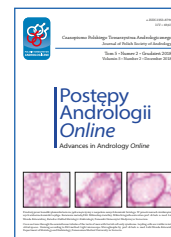
Zorgniotti A.W., Macleod J.: Studies in temperature, human semen quality, and varicocele. *Fertil Steril*. 1973, 24, 854–863. PMID: 4742006. doi: 10.1016/S0015-0282(16)40032-4.



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

# BAKTERIOSPERMIA I JEJ WPŁYW NA PARAMETRY NASIENIA MĘŻCZYŹN

## BACTERIOSPERMIA AND ITS INFLUENCE ON HUMAN SEMEN PARAMETERS

Marcin Radko, Andrzej Bogdanowicz, Tomasz Syryło

Klinika Urologii Ogólnej, Czynnościowej i Onkologicznej, Wojskowy Instytut Medyczny z Centralnym Szpitalem Klinicznym Ministerstwa Obrony Narodowej w Warszawie

Autor do korespondencji/corresponding author: Marcin Radko, Klinika Urologii Ogólnej, Czynnościowej i Onkologicznej, Wojskowy Instytut Medyczny z Centralnym Szpitalem Klinicznym Ministerstwa Obrony Narodowej w Warszawie, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, tel.: +48 261 817 321, e-mail: mradko@wim.mil.pl

Otrzymano/received: 3.12.2018 r. Zaakceptowano/accepted: 31.12.2018 r.

DOI: 10.26404/PAO\_2353-8791.2018.08



**Marcin Radko** – absolwent Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Lekarz, specjalista urolog *Fellow of the European Board of Urology* (FEBU) i androlog kliniczny certyfikowany przez Europejską Akademię Andrologii (EAA, ang. *European Academy of Andrology*) i Polskie Towarzystwo Andrologiczne. Starszy asystent w Klinice Urologii Ogólnej, Czynnościowej i Onkologicznej Wojskowego Instytutu Medycznego z Centralnym Szpitalem Klinicznym w Warszawie. Odbył liczne staże oraz kursy z zakresu diagnostyki i leczenia niepłodności i urologii w Polsce, Belgii i Szwajcarii. Specjalizuje się w diagnostyce i leczeniu zaburzeń płodności męskiej. Członek Polskiego Towarzystwa Urologicznego, Polskiego Towarzystwa Andrologicznego i Europejskiego Towarzystwa Andrologicznego.

**Marcin Radko** – M.D., graduate of the Faculty of Medicine at Collegium Medicum of the Jagiellonian University in Cracow. Specialist in urology, Fellow of the European Board of Urology (FEBU) and clinical andrologist certified by the European Academy of Andrology (EAA) and the Polish Society of Andrology. A senior assistant at the Department of General, Functional and Oncology Urology at the Military Institute of Medicine in Warsaw. He completed numerous internships and courses in the diagnosis and treatment of infertility and urology in acknowledged facilities in Poland, Belgium and Switzerland. Specializes in the diagnosis and treatment of male fertility disorders. Member of the Polish Society of Urology, Polish Society of Andrology and European Association of Urology.

### Streszczenie

Bakteriospermia bezobjawowa definiowana jest jako obecność bakterii w nasieniu bez klinicznych objawów zakażenia układu płciowego męskiego. Spośród licznych czynników środowiskowych, które mogą wpływać na jakość nasienia, a zatem na płodność mężczyzny, zakażenie dróg wyprowadzających nasienie uznawane jest za jeden z najistotniejszych. Z dostępnego piśmiennictwa wynika, że nawet 15% przypadków dotyczących zaburzeń płodności może być spowodowane bakteriospermią. Ostre, objawowe zapalenie w obrębie układu płciowego męskiego wymaga częstych interwencji lekarskich. Niemniej jednak, pacjenci z zaburzonymi parametrami nasienia bez klinicznych

objawów zapalenia nadal pozostają niediagnozowani. Co więcej, często bagatelizowany jest negatywny wpływ bakteriospermii na parametry seminologiczne, która może powodować: 1) zmianę barwy, zapachu i pH nasienia, 2) aglutynację i agregację plemników, 3) uszkodzenie ich błony komórkowej, akrosomu, mitochondriów, 4) wzrost fragmentacji plemnikowego DNA, i w konsekwencji, 5) obniżenie ruchliwości i żywotności męskich gamet. Istotny wydaje się fakt, iż najczęściej bezobjawowe zakażenia układu płciowego męskiego dotyczą więcej niż jednego narządu. Patofizjologiczne mechanizmy wpływu bakterii na jakość nasienia i płodność są złożone i wynikają z bezpośredniego lub pośredniego działania patogenów, cytokin i reaktywnych form tlenu zarówno na męskie gamety, jak i proces spermatogenezy.

**Słowa kluczowe:** bakteriospermia, infekcje, męski układ płciowy, nasienie, męska płodność

## Abstract

Asymptomatic bacteriospermia is defined as the presence of bacteria in the semen without evident clinical symptoms of infection in the male genital tract. Among many environmental factors that can affect the quality of the semen, and finally the male fertility, infection of the male reproductive system is considered as one of the most important factor. Recent studies show that up to 15% of cases of male infertility can result from bacteriospermia. Acute, symptomatic male genital tract infections require frequent medical interventions. In contrast, patients with disturbed seminological parameters without clinical symptoms of infection and inflammation are in many cases left undiagnosed. The negative bacteriospermic effect on the semen quality is frequently neglected, however bacterial infections can cause: 1) changes in the color, smell and pH of semen, 2) sperm agglutination and aggregation, 3) damage of sperm cellular membrane, acrosome, mitochondria, 4) increase in sperm DNA fragmentation, and finally, 5) reduced sperm motility and vitality. It is also important to note that most often asymptomatic infections of the male genital tract concern more than one organ. The pathophysiological mechanisms of bacterial impact on semen are complex and result from direct or indirect action of pathogens, cytokines and reactive oxygen species on spermatozoa as well as spermatogenesis.

**Key words:** bacteriospermia, infections, male reproductive tract, semen, male fertility

## Skróty / Abbreviations

ASA – przeciwciała przeciwplemnikowe (ang. *anti-sperm antibodies*); CFU – jednostki tworzące kolonie (ang. *colony forming units*); EAU – Europejskie Towarzystwo Urologiczne (ang. *European Association of Urology*); MAR – mieszana reakcja antyglobulinowa (ang. *mixed antiglobulin reaction*); MDA – dialdehyd malonowy (ang. *malondialdehyde*); NAG – obojętna- $\alpha$ -glukozydaza (ang. *neutral- $\alpha$ -glucosidase*); sIL-8 – nasienna interleukina 8 (ang. *seminal interleukin 8*); PCR – łańcuchowa reakcja polimerazy (ang. *polymerase chain reaction*); PSA – antygen specyficzny dla stercza (ang. *prostate specific antigen*); PPL – leukocyty peroksydazo dodatnie (ang. *peroxidase-positive leukocytes*); RFT – reaktywne formy tlenu (ang. *reactive oxygen species*); TRUS – przezodbytnicza ultrasonografia (ang. *trans rectal ultrasonography*); USG – ultrasonografia (ang. *ultrasonography*); WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

Plemniki powstają w wyniku spermatogenezy zachodzącej w kanalikach nasiennych jąder. U człowieka proces ten trwa średnio 74 dni. W jego przebiegu z komórek germinalnych w wyniku podziałów mitotycznych oraz mejozy powstają spermatydy, które w procesie spermiogenezy przekształcają się w plemniki i są uwalniane do światła kanalików nasiennych wraz z płynem kanalikowym produkowanym przez komórki Sertolego (komórki podporowe). Okres ten jest wyjątkowo wrażliwy na czynniki infekcyjne, reaktywne formy tlenu, temperaturę, wpływ hormonalny oraz toksyny. W procesie spermatogenezy dochodzi też do wstępnej selekcji plemników. Większość zróżnicowanych komórek rozrodczych uwolniona z komórek Sertolego przechodzi do światła kanalików nasiennych, inne niedojrzałe i nieprawidłowe oraz ciała resztkowe fagocytowane są przez komórki podporowe (*Nieschlag i wsp., 2010*). Następnie plemniki przechodzą z kanalików nasiennych krętych do kanalików prostych, dalej do sieci jądra, przewodników odprowadzających jądra i przewodu najądrza, gdzie ma miejsce ich dojrzewanie. W trakcie wytrysku w wyniku skurczów perystaltycznych nasieniowodu plemniki wraz z płynem

najądrza, bogatym w obojętną- $\alpha$ -glukozydazę (NAG, ang. *neutral- $\alpha$ -glucosidase*), trafiają do bańki nasieniowodu. W tym miejscu do składu nasienia jest dołączana objętościowo duża frakcja płynu pęcherzykowego. Ta mieszanina poprzez przewód wytryskowy jest wtłaczana do części sterczowej cewki moczowej i wraz z kwaśną wydzieliną stercza przez cewkę błoniastą, opuszkową i gąbczastą trafia do ujścia zewnętrznego cewki moczowej (*Nieschlag i wsp., 2010; Walocha i wsp., 2006*).

Na każdym z etapów migracji plemnika niekorzystny wpływ na skład nasienia i jakość plemników mogą mieć bakterie, wirusy i grzyby (*Hannachi i wsp., 2018*). Ich obecność, nazywana w przypadku bakterii bezobjawową bakteriospermia, często nie daje żadnych objawów klinicznych poza negatywnym wpływem na jakościowe i ilościowe parametry nasienia i płodność mężczyzny.

## Epidemiologia i rozpoznanie

Od lat 90. XX wieku infekcje układu płciowego męskiego są zaliczane do czynników wpływających na męskie

funkcje reprodukcyjne (Rowe i wsp., 1993). Stan, w którym stężenie patogenów w drogach wyprowadzających nasienie wynosi minimum 1000 jednostek tworzących kolonię (CFU, ang. *colony forming unit*) / mL ejakulatu, określany jest jako bakteriospermia. Za istotną bakteriospermię uważa się wynik posiewu CFU  $\geq 10^4$ /mL. Nie dotyczy to metod jakościowych, gdzie obecność materiału DNA (np. izolowanego z *Chlamydia*, *Neisseria*) metodami molekularnymi nie wymaga innego potwierdzenia i jest wskazaniem do podjęcia leczenia. Uważa się, że ok. 15% przypadków męskiej niepłodności jest spowodowane skąpoobjawowym zakażeniem dróg wyprowadzających nasienie (Noruziyan i wsp., 2013; Pellati i wsp., 2008). Większość powstałych zakażeń w obrębie dróg moczowych oraz dróg wyprowadzających nasienie następuje w sposób wstępujący od ujścia zewnętrznego cewki moczowej.

O ile diagnostyka bakteryjnego zapalenia stercza jest dokładnie omawiana w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU, ang. *European Association of Urology*), które zalecają pobranie moczu ze środkowego strumienia celem wykonania posiewu oraz badań mikrobiologicznych kolejnych próbek moczu wg schematu Mearsa–Stameya, o tyle w przypadku zakażeń innych elementów anatomicznych wchodzących w skład dróg wyprowadzających nasienie niezbędne staje się wykonanie badania mikrobiologicznego nasienia.

Rozpoznanie bakteriospermii musi opierać się na rzetelnych wynikach badania mikrobiologicznego. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) określa dokładne zasady pobrania nasienia, które należy przekazać pacjentowi (Rowe i wsp., 1993). Mężczyzna kierowany w celu wykonania badania mikrobiologicznego z nasienia powinien zostać dokładnie poinstruowany o zasadach oddania mikrobiologicznie „możliwie najczystszej” próbki nasienia: ma on oddać bezpośrednio przed masturbacją mocz, następnie dokładnie umyć ręce i prącie ciepłą wodą z mydłem, dokładnie osuszyć jednorazowym ręcznikiem i wreszcie oddać nasienie do jałowego pojemnika, nie dotykając jego wewnętrznych ścianek. Badanie mikrobiologiczne powinno obejmować bakterie tlenowe, bez-tlenowe, *Ureaplasma*, *Mycoplasma* oraz drożdże. Zalecaną metodą jest zarówno hodowla (w kierunku bakterii tlenowych, beztlenowych i grzybów), jak i metody molekularne, zwłaszcza łańcuchowa reakcja polimerazy (PCR, ang. *polymerase chain reaction*) (Noruziyan i wsp., 2013; Weidner i wsp., 2010). Wskazany jest wcześniejszy kontakt ze współpracującym laboratorium mikrobiologicznym, które dostarcza niezbędne pojemniki i podłoża. Niektóre z metod wymagają również ostrożności w zakresie transportu i przechowywania (materiału klinicznego nie wolno mrozić, wskazane przechowywanie w temp. 4–8°C).

W jednym z retrospektywnych badań oceniano wartość dodatnich posiewów nasienia u pacjentów z niepłodnością i leukocytozpermiją. Spośród przypadków z leukocytozpermiją tylko 12,8% zawierało znaczące liczby

kolonii bakteryjnych. Mieszane Gram-dodatnie patogeny, bez żadnego dominującego szczepu, znaleziono w 70,9% z tych próbek. Natomiast izolowane patogeny Gram-ujemne stwierdzono tylko w 11,6% (Rusz i wsp., 2012). W Polsce liczba opublikowanych danych epidemiologicznych jest dość uboga. Wynika to z niewielkiej wciąż liczby zlecanych posiewów nasienia u par z problemem niepłodności. W jednej z warszawskich klinik zajmujących się tym zagadnieniem zebrano w latach 2005–2012 dane pochodzące od ok. 2,5 tys. pacjentów. Znamienne dodatnie wyniki posiewów (tj. CFU  $\geq 10^4$ /mL) stwierdzono u 47% chorych. Jedynie w 3,6% uzyskano jałowe wyniki posiewów nasienia. Wśród czynników etiologicznych najczęstszymi były: *Enterococcus faecalis* (22,0%), *Corynebacterium spp.* (12,0%), *Ureaplasma urealyticum* (7,1%), *Escherichia coli* (4,0%), *Streptococcus*  $\alpha$ -hemolityczny (4,0%), *Mycoplasma hominis* (2,0%), *Proteus mirabilis* (1,7%), *Streptococcus durans* (1,7%). Szczepy *Staphylococcus koagulazo-ujemny*, *Morganella morgani*, *Klebsiella spp.*, *Gardnerella*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus*  $\gamma$ -hemolityczny wykazano w niespełna 1% badań mikrobiologicznych (Kalota i wsp., 2012).

Zgodnie z rekomendacjami WHO (2010) klasyczne kryteria diagnostyczne zakażenia dróg wyprowadzających nasienie obejmują: 1) badanie podmiotowe: zgłaszane objawy wskazujące na infekcje dróg moczowych, zapalenie najądrzy i jąder i/lub choroby przenieszone drogą płciową, 2) badanie przedmiotowe: zmiany w badaniu palpacyjnym w obrębie jąder, najądrzy, nasieniowodów i/lub odchylenia od normy w badaniu *per rectum* w obrębie stercza; badania obrazowe – ultrasonograficzne (USG, ang. *ultrasonography*) moszny oraz przezodbytnicza ultrasonografia (TRUS, ang. *trans rectal ultrasonography*) wykazujące możliwe zmiany pozapalne, ropień pośrodkowy stercza czy zastoinowe pęcherzyki nasienne, 3) cechy ejakulatu: obecność bakterii patogennych, leukocytoza, zwiększona lepkość, wzrost pH, wzrost objętości nasienia (duże objętości nasienia wskazują na wzmożoną czynność autokrynną zapalnie zmienionych gruczołów dodatkowych) i/lub zmiany markerów biochemicznych płynu nasiennego.

## ■ Badanie podmiotowe i przedmiotowe

Dość często zdarza się, że przedstawione powyżej kryteria diagnostyczne nie są spełnione. Objawy kliniczne w przypadku przewlekłego zakażenia dróg wyprowadzających nasienie rzadko są obecne. Pacjenci zgłaszający się do poradni urologicznej, andrologicznej czy poradni zaburzeń płodności często nie zgłaszają jakichkolwiek dolegliwości związanych z układem moczowo-płciowym. Należy jednak zwrócić uwagę na wywiad: przebyte zapalenie jąder czy najądrzy, gruczołu krokowego, zapalenie cewki moczowej i pęcherza, a także współistniejące choroby cywilizacyjne (np.: otyłość, zaburzenia lipidowe, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze).



W badaniu fizykalnym pewne zmiany mogą sugerować istnienie przewlekłego stanu zapalnego: 1) tkliwość, dyskomfort, podczas palpacyjnego badania moszny i jąder, 2) bolesny lub tkliwy, powiększony, rozpalchony, „ciastowatej”, „galaretowatej” spistości stercza, z obecnością obfitej wydzieliny z cewki moczowej po badaniu *per rectum*, 3) wyczuwalne palpacyjnie torbiele lub ropnie najądrzy części mosznowej powrózka nasiennego.

W toku badania przedmiotowego niezbędnym narzędziem jest aparat USG zaopatrzony w sondę doodbytniczą. W badaniu TRUS o stanie zapalnym dotyczącym stercza mogą świadczyć: 1) asymetria objętości płatów, 2) hipoechogenność mogąca wskazywać na obrzęk, 3) hiperechogenność świadcząca o istnieniu blizn i kalcyfikacji, 4) dylatacja okołosterczowych spłotów naczyniowych. Ponadto na proces zapalny obejmujący pęcherzyki nasienne wskazuje jedno lub obustronne powiększenie pęcherzyków nasiennych, co wywołane może być obrzękiem i uciskiem na przewody wytryskowe (ich częściową lub całkowitą niedrożnością), a niekiedy obecnością ropnia czy torbieni stercza (*Pellati i wsp., 2008*).

Obrazowanie TRUS okolic stercza i pęcherzyków nasiennych może w niektórych przypadkach nasuwać podejrzenie zlokalizowanego stanu zapalnego (*La Vignera i wsp., 2008*). Często jednak nie będzie możliwe dokładne ustalenie lokalizacji bezobjawowego zakażenia dróg wyprowadzających nasienie, gdyż z wyjątkiem stercza i pęcherzyków nasiennych są one strukturalnie jednym i ciągłym narządem tubularnym. Tak więc migracja patogenów w ich obrębie jest w zasadzie swobodna. Z kolei w badaniu USG moszny często można stwierdzić obecność torbieni nasiennych czy też ropni najądrza lub powrózka nasiennego, których etiologia może być pourazowa lub zapalna. Wśród pacjentów z oporną na leczenie bakteriospermią takie zmiany w badaniu USG moszny mogą być wskazaniem do ich operacyjnej resekcji lub skleroterapii z użyciem np. 5% roztworu fenolu lub doksycyliny (*East i DuQuesnay, 2007*).

## ■ Badanie ogólne nasienia

Badanie ogólne nasienia dostarcza informacji, które mogą sugerować m.in. stan zapalny w obrębie dróg wyprowadzających nasienie. Zmiany te mogą być zauważalne podczas makroskopowej oceny nasienia, jak również w badaniu mikroskopowym (rycina 1).

### Badanie makroskopowe

#### Barwa i zapach

Nasienie w naturalnych i fizjologicznych warunkach ma kolor lekko szary i opalizujący. Natomiast czerwono-brązowe zabarwienie nasienia może świadczyć o hematospermii (obecność erytrocytów w ejakulacie), co potwierdza często badanie mikroskopowe. Żółtawe zabarwienie i nieprzyjemny, „rybi” zapach mogą

przemawiać za bakteriospermią (*PTA i KIDL, 2016; Weidner i wsp., 2010, WHO, 2010*).

#### Objętość nasienia i skład plazmy nasiennej

Około 70% objętości nasienia pochodzi z pęcherzyków nasiennych. Wydzielina ta jest zasadowa i zawiera oprócz fruktozy dużo prostaglandyn oraz seminogelinę. Kolejne ok. 25% objętości ejakulatu wytwarzane jest przez gruczoł krokowy. Wydzielina ta jest kwaśna i bogata w jony cynku, kwas cytrynowy, antygen specyficzny dla stercza (PSA, ang. *prostate specific antigen*) oraz kwaśną fosfatazę. Tylko niewielka frakcja nasienia pochodzi z kanalików nasiennych (a raczej z najądrza) – ta frakcja powinna zawierać duże stężenia NAG, L-karnityny i glicerofosfocholiny. Zmniejszenie stężenia tych składników wskazuje kolejno na dysfunkcję pęcherzyków nasiennych, stercza bądź najądrza. Z kolei oligospermia, czyli objętość nasienia poniżej 1,5 mL, może sugerować zaporową przyczynę odpływu wydzieliny z pęcherzyków nasiennych. Potwierdzenia należy poszukiwać w badaniu TRUS, w którym zaobserwować można torbiele/ropnie pośredkowe stercza, zastoinowe pęcherzyki nasienne, złogi w ich obrębie pęcherzyków lub przewodów wytryskowych, agenezję pęcherzyków nasiennych (*Nieschlag i wsp., 2010; Robaire i wsp., 2010; Weidner i wsp., 2010*).

#### pH ejakulatu

Prawidłowe pH nasienia powinno wynosić 7,2–8,2<sup>1</sup>. Wartości wykraczające poza tę normę powinny zwrócić uwagę analizującego badanie, gdyż wartość: >8,2 wskazuje na stan zapalny w obrębie gruczołu krokowego natomiast <7,2 sugeruje zapalenie w obrębie pęcherzyków nasiennych bądź zaburzenie wydzielania zasadowej wydzieliny pęcherzyków nasiennych, szczególnie ze współistniejącą oligospermią (*Gangal i Prakash, 2012; PTA i KIDL, 2016; WHO, 2010*).

#### Lepkość i upłynnienie nasienia

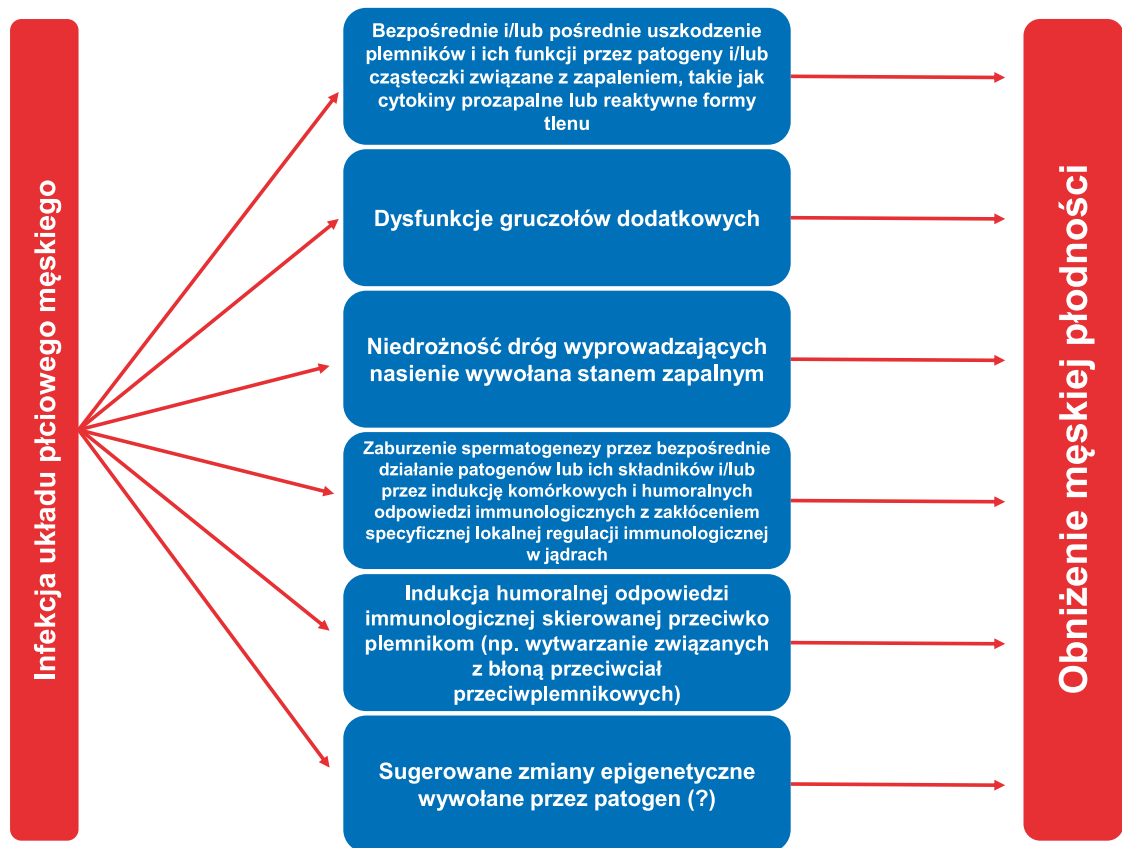
W stanach zapalnych upłynnienie nasienia (fizjologicznie występujące do 60 min) jest wydłużone lub nie występuje wcale, a lepkość nasienia jest znacznie podwyższona (*Gangal i Prakash, 2012; PTA i KIDL, 2016; WHO, 2010*). Skorelowana jest ona ze stężeniem dialdehydu malonowego (MDA, ang. *malondialdehyde*), który jest produktem końcowym peroksydacji lipidów i potencjalnym markerem stresu oksydacyjnego. Stężenia MDA w płynie nasiennym są ujemnie skorelowane z ruchliwością plemników u chorych z zakażeniem w obrębie dróg wyprowadzających nasienie (*Collodel i wsp., 2015*). W stanach zapalnych, w których stwierdza się wzrost lepkości nasienia, obserwuje się hamujące działanie jonów cynku, które: 1) blokują izomeryzację cytrynianu do izocytrynianu w początkowych fazach cyklu Krebsa, 2)

1 pH prawidłowe: 7,2–8,2

pH niejednoznaczne: 8,3–8,6

pH nieprawidłowe: <7,2 i >8,6

Według *Gangal i Prakash (2012)* (przyp. red.)



Ryc. 1. Kliniczne konsekwencje zakażenia układu płciowego męskiego (wg Schuppe i wsp., 2017)

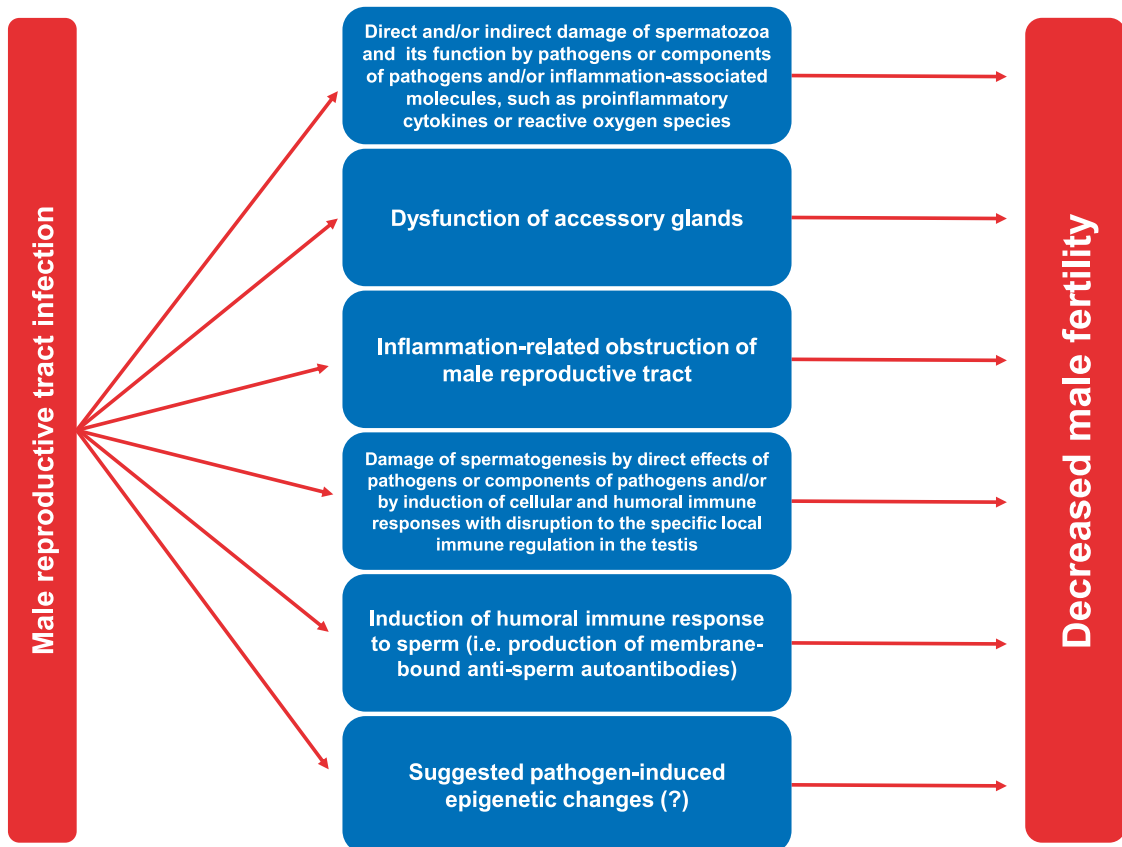


Fig. 1. Clinical effects of male reproductive tract infection (according to Schuppe et al., 2017)

powodują inhibicję enzymu akonitazy mitochondrialnej – zjawisko to prowadzi do akumulacji cytrynianu w płynie nasiennym, który stanowi ważny substrat energetyczny dla plemników, 3) blokują sterczową kalikreinę, w tym PSA. W chwili zmieszania się wydzieliny sterczowej z wydzieliną pęcherzyków nasiennych w trakcie wytrysku lepkość nasienia jest podwyższona. Wynika to z faktu inhibicyjnego działania jonów  $Zn^{2+}$  na związane z nim kalikreiny oraz aktywności seminogelin pochodzących z płynu pęcherzykowego. W ciągu kilku minut po ejakulacji dochodzi do uwolnienia kalikrein i związania się jonów  $Zn^{2+}$  z seminogelinami, które mają większe powinowactwo do  $Zn^{2+}$ . Tym samym obserwuje się inaktywację seminogelin i aktywację kalikrein prowadzącą do upłynnienia nasienia (Costello i Franklin, 2016; Haase i Maret, 2010; Yoshida i wsp., 2008).

### Badanie mikroskopowe

#### Agregacja i aglutynacja plemników

Agregacja to tworzenie skupisk nieruchliwych lub poruszających się plemników i ich przywieranie do pasm śluzu, innych komórek oraz elementów niekomórkowych. Natomiast aglutynacja oznacza sklejanie się ze sobą ruchomych plemników w skupiska, co obniża ich ruchliwość. Nasilenie aglutynacji *in vitro* obserwowano szczególnie w obecności *E.coli* (Piasecka i wsp., 2014; Weidner i wsp., 2010). Ta cecha nasienia może również świadczyć o immunologicznych przyczynach niepłodności – występowaniu przeciwciał przeciwplemnikowych (ASA, ang. *anti-sperm antibodies*). Ich obecność potwierdzona w badaniach mieszanych reakcji antyglobulinowych (MAR, ang. *mixed antiglobulin reaction*) ma wg niektórych autorów niewielkie znaczenie w procesie diagnostyczno-leczeniowym u pacjentów z zakażeniem w obrębie dróg wyprowadzających nasienie (Weidner i wsp., 2010).

#### Ruchliwość, morfologia plemników

Obecność bakteriospermii wpływa na podstawowe parametry nasienia, nasilając szczególnie procesy doprowadzające do uszkodzenia integralności błony komórkowej plemników. Liczne mechanizmy wywołane działaniem układu immunologicznego aktywowanego czynnikami infekcyjnymi działają uszkadzająco na plemniki, doprowadzając do zwiększenia ilości reaktywnych form tlenu (RFT, ang. *reactive oxygen species*), co skutkuje translokacją (eksternalizacją) fosfatydyloseryny błony komórkowej (jaka jest obserwowana podczas apoptozy komórkowej), zmniejszeniem potencjału błony mitochondrialnej, zaburzeniem struktury i integralności błony komórkowej plemników (Fraczek i wsp., 2013, 2014, 2015, 2016; La Vignera i wsp., 2013; Lotti i Maggi, 2013; Sanocka i wsp., 2004; Weidner i wsp., 2013). Negatywny, bezpośredni wpływ na ruchliwość został wykazany w badaniach *in vitro* polegających na inkubacji nasienia z różnymi mikroorganizmami, w tym z *Enterobacter aerogenes*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Bacteroides ureolyticus*

*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* (Berkas i wsp., 2008; Fraczek i wsp., 2012, 2014).

Hannachi i wsp. (2018) wykazali, że u chorych z bakteriospermią głównymi zaburzonymi parametrami była koncentracja i ruchliwość plemników. Chociaż badanie to nie wykazało istotnego wpływu na morfologię i żywotność plemników, należy zwrócić uwagę na fakt, że najczęściej hodowanym patogenem była *Ureaplasma urealyticum* (45,7%), *Streptococcus* i *Staphylococcus* (po 20,3%) oraz Gram-ujemne pałeczki (12,9%).

Zeyad i wsp. (2018) wykazali, że bakteriospermia miała znaczący negatywny wpływ na koncentrację, ruchliwość i kondensację chromatyny plemników. Co więcej, autorzy doszli do wniosku, że obecność bakteriospermii ma znaczący niekorzystny wpływ na powodzenie procedury zapłodnienia pozaustrojowego.

#### Obecność leukocytów

Przyjęta górna granica referencyjna dla leukocytów to  $<10^6$ /mL. W znacznej mierze są to leukocyty peroksydazo dodatnie (PPL, ang. *peroxidase-positive leukocytes*). Obecność większej liczby leukocytów (leukocytospermia) w nasieniu świadczy o zakażeniu, lecz nieco komplikując sprawy – wartości poniżej górnej granicy normy wcale zakażenia nie wykluczają, natomiast powyżej górnej granicy normy tego zakażenia nie potwierdzają. Zgodnie z powszechnie przyjętą teorią dynamika zakażenia układu moczowo-płciowego obejmuje 3 fazy. Wkrótce po inwazji patogenów do dróg wyprowadzających nasienie będą one obecne w nasieniu. Po pewnym czasie bakteriospermii towarzyszy leukocytospermia. W trzeciej fazie w nasieniu obserwowana jest izolowana leukocytospermia (bez obecności bakterii) (Weidner i wsp., 2013). Niezaprzeczalnie leukocyty powodują zwiększenie narażenia plemników na silny stres oksydacyjny w wyniku zwiększenia ilości RFT. Pojawiają się sugestie, że bardziej specyficznym markerem stanu zapalnego jest obecność w nasieniu cytokin, szczególnie interleukiny 8 (sIL-8, ang. *seminal interleukin 8*). Cytokina ta wydaje się szczególnie specyficznym i czułym markerem leukocytospermii oraz bezobjawowego zakażenia dróg wyprowadzających nasienie. Pacjenci z leukocytospermią mają średnio ok. trzykrotnie wyższe stężenia nasiennej sIL-8 (Lotti i Maggi, 2013; Schuppe i wsp., 2017).

## Podsumowanie

Zakażenia dróg wyprowadzających nasienie mają negatywny wpływ na jakość nasienia i w konsekwencji zdolność plemników do zapłodnienia, pomimo braku występowania klinicznych objawów. Patofizjologiczne mechanizmy z tym związane mogą wynikać z bezpośredniego lub pośredniego uszkodzenia zarówno męskich gamet, jak i spermatogenezy przez patogeny, cytokiny i RFT (rycina 1) (Schuppe i wsp., 2017).

W wielu przypadkach – w obecności bakterii – ma miejsce zjawisko agregacji pomiędzy patogenami a plemnikami oraz liczne ich defekty strukturalne (Lee i wsp., 2013; Weidner i wsp., 2010). Spośród wielu gatunków bakterii, które mogą niekorzystnie oddziaływać na plemniki, najczęstszymi są: *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* i *Ureaplasma urealyticum*. W badaniach *in vitro* *E. coli* gwałtownie przywiera do ludzkich plemników, powodując ich aglutynację. To skutkuje spadkiem ruchliwości plemników, która zmniejsza się wyraźnie w miarę upływu czasu, głównie w wyniku poważnych defektów morfologicznych męskich komórek rozrodczych. Zmiany te obejmują błonę komórkową i akrosom. W dalszej kolejności ma miejsce znaczny spadek potencjału błonowego mitochondriów, zmniejszenie żywotności plemników i integralności ich DNA (Fraczek i wsp., 2012, 2016; Piasecka i wsp., 2014). Nieprawidłowości te mogą być również efektem niekorzystnej aktywności leukocytów w nasieniu powodujących m.in. stres oksydacyjny (Fraczek i wsp., 2014, 2016; La Vignera i wsp., 2013; Lotti i Maggi, 2013; Sanocka i wsp., 2004; Weidner i wsp., 2013).

Z kolei uszkodzenie spermatogenezy, w przypadku infekcji układu płciowego męskiego, może wiązać się z nieodwracalną inicjacją komórkowej i humoralnej odpowiedzi immunologicznej i zaburzeniem specyficznej lokalnej immunosupresji na terenie gonady męskiej zapobiegającej reakcjom autoimmunologicznym na antygeny post-mejotycznych komórek germinalnych (rycina 1). Niewątpliwie konsekwencją stanu zapalnego dróg wyprawiających nasienie może być niepłodność męska, której patogenezą jest złożona i wieloczynnikowa (Noruziyan i wsp., 2013; Schuppe i wsp., 2017).

## ■ Piśmiennictwo

Berkas M., Aydın S., Yilmaz Y., Cecen K., Bozkurt H.: Sperm motility changes after coincubation with various uropathogenic microorganisms: An *in vitro* experimental study. *Int Urol Nephrol*. 2008, 40, 383–389. doi: 10.1007/s11255-007-9289-4.

Collodel G., Moretti E., Micheli L., Menchiar A., Moltoni L., Cerretani D.: Semen characteristics and malondialdehyde levels in men with different reproductive problems. *Andrology*. 2015, 3, 280–286. doi: 10.1111/andr.297.

Costello L.C., Franklin R.B.: A comprehensive review of the role of zinc in normal prostate function and metabolism; and its implications in prostate cancer. *Arch Biochem Biophys*. 2016, 611, 100–112. doi: 10.1016/j.abb.2016.04.014. PMID: 27132038.

East J., DuQuesnay D.: Sclerotherapy of idiopathic hydroceles and epididymal cysts: a historical comparison trial of 5% phenol versus tetracycline. *West Indian Med J*. 2007, 56 (6), 520–525.

Fraczek M., Hryhorowicz M., Gaczarzewicz D., Szumala-Kakol A., Kolanowski T.J., Beutin L. i wsp.: Can apoptosis and necrosis coexist in ejaculated human spermatozoa during *in vitro* semen bacterial infection? *J Assisted Reprod Genet*. 2015, 32, 771–779. doi: 10.1007/s10815-015-0462-x. PMID: 25808020.

Fraczek M., Hryhorowicz M., Gill K., Zarzycka M., Gaczarzewicz D., Jędrzejczak P. i wsp.: The effect of bacteriospermia and leukocytospermia on conventional and nonconventional semen parameters in healthy young normozoospermic males. *J Reprod Immunol*. 2016, 118, 18–27.

Fraczek M., Piasecka M., Gaczarzewicz D., Szumala-Kakol A., Kazienko A., Lenart S. i wsp.: Membrane stability and mitochondrial activity of human-ejaculated

spermatozoa during *in vitro* experimental infection with *Escherichia coli*, *Staphylococcus haemolyticus* and *Bacteroides ureolyticus*. *Andrologia*. 2012, 44 (5), 315–329. doi: 10.1111/j.1439-0272.2012.01283.x. PMID: 22348773.

Fraczek M., Szumala-Kakol A., Dworacki G., Sanocka D., Kurpisz M.: *In vitro* reconstruction of inflammatory reaction in human semen: effect on sperm DNA fragmentation. *J Reprod Immunol*. 2013, 100 (1), 76–85.

Fraczek M., Wiland E., Piasecka M., Boksa M., Gaczarzewicz D., Szumala-Kakol A. i wsp.: Fertilizing potential of ejaculated human spermatozoa during *in vitro* semen bacterial infection. *Fertil Steril*. 2014, 102 (3), 711–719. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.06.002. PMID: 25044081.

Gangal S., Prakash V.: Introduction to Semen Analysis. W: Study of Assisted Reproductive Technologies and Clinical Embryology. Red. P. Talwar. Jaypee Brothers Medical Publishers, New Delhi 2012, 161–165.

Haase H., Maret W.: The Regulatory on Signaling Functions of Zinc Ions in Human Cellular Physiology. W: Cellular and Molecular Biology of Metals. Red. R.K. Zalups, J. Koropatnick. Taylor & Francis Group, Broken Sound Parkway 2010, 182–203.

Hannachi H., Elloumi H., Hamdoun M., Kacem K., Zhioua A., Bahri O.: Bacteriospermia: Effects on semen parameters. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2018, 46 (6), 518–523. doi: 10.1016/j.gofs.2018.03.014. PMID: 29786533.

Kalota H., Małyszko M., Wójtowicz M.: Badanie bakteriologiczne nasienia: Zbędna diagnostyka czy zaniedbany standard? Sympozjum naukowo-szkoleniowe Polskiego Towarzystwa Andrologicznego – 14 Dzień Andrologiczny. Łódź 2012.

La Vignera S., Calogero E.A., Arancio A., Castiglione R., De Grande G., Vicari E.: Transrectal ultrasonography in infertile patients with persistently elevated bacteriospermia. *Asian J Androl*. 2008, 10 (5), 731–740.

La Vignera S., Condorelli R.A., Vicari E., Tumino D., Morgia G., Favilla V. i wsp.: Markers of semen inflammation: Supplementary semen analysis? *J Reprod Immunol*. 2013, 100, 2–10.

Lee J.S., Kim K.T., Lee H.S., Yang K.M., Seo J.T., Choe J.H.: Concordance of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in infertile couples: Impact on semen parameters. *Urology*. 2013, 81, 1219–1224.

Lotti F., Maggi M.: Interleukin 8 and the male genital tract. *J Reprod Immunol*. 2013; 100, 54–65.

Nieschlag E., Behre M., Nieschlag S.: *Andrology: Male reproductive health and dysfunction*. 3rd edn. Springer-Verlag, Berlin–Heidelberg 2010.

Noruziyan Z., Roghanian R., Hosseinzadeh S., Golbang N., Hossein M., Esfahani N.: Possible role of *Chlamydia trachomatis* in the male partner of infertile couples. *Comp Clin Pathol*. 2013, 22, 421–424. doi: 10.1007/s00580-012-1426-5.

Pellati D., Mylonakis I., Bertoloni G., Fiore C., Andrisani A., Ambrosini G. i wsp.: Genital tract infections and infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008, 140, 3–11.

Piasecka M., Fraczek M., Gaczarzewicz D., Gill K., Szumala-Kakol A., Kazienko A. i wsp.: Novel morphological findings of human sperm removal by leukocytes in *in vivo* and *in vitro* conditions: preliminary study. *Am J Reprod Immunol*. 2014, 72, 348–358. doi: 10.1111/aji.12284. PMID: 24974907.

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Andrologicznego i Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych. Podstawowe badanie nasienia wg standardów Światowej Organizacji Zdrowia z roku 2010. Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych, Warszawa 2016.

Robaire B., Chan P., Amann R.P., Amory J.K., Bailey J.L., Bremner W.J. i wsp.: *Handbook of andrology*. American Society of Andrology. 2nd edn. Allen Press Inc., Lawrence 2010.

Rowe P.J., Comhaire F.H., Hargreave T.B., Mellows H.J.: *WHO Manual for Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple*. Cambridge Univ. Press, Cambridge 1993.

Rusz A., Pilatz A., Wagenlehner F., Linn T., Diemer Th., Schuppe H.C. i wsp.: Influence of urogenital infections and inflammation on semen quality and male fertility. *World J Urol*. 2012, 30, 23–30. doi: 10.1007/s00345-011-0726-8

Sanocka D., Fraczek M., Jędrzejczak P., Szumala-Kakol A., Kurpisz M.: Male genital tract infection: an influence of leukocytes and bacteria on semen. *J Reprod Immunol*. 2004, 62, 111–124.

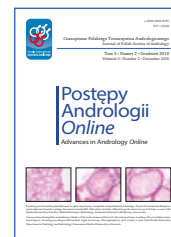
- Schuppe H.C., Pilatz A., Hossain H., Diemer T., Wagenlehner F., Weidner W.:* Urogenital infection as a risk factor for male infertility. *Dtsch Arztebl Int.* 2017, 114 (19), 339–346. doi: 10.3238/arztebl.2017.0339. PMID: 28597829.
- Verze P., Cai T., Lorenzetti S.:* The role of the prostate in male fertility, health and disease. *Nature Reviews* 2016, 7, 379–386.
- Walocha J., Skawina A., Gorczyca J.:* Anatomia prawidłowa człowieka – medycyna. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2006.
- Weidner W., Diemer T., Wagenlehner F.:* Male infertility in chronic urogenital infections and inflammation with special reference to ejaculate findings. *Clinical Andrology – EAU/ESAU Course Guidelines, Informa UK* 2010
- Weidner W., Pilatz A., Diemer Th., Schuppe H.C., Rusz A., Wagenlehner F.:* Male urogenital infections: impact of infection and inflammation on ejaculate parameters. *World J Urol.* 2013, 31, 717–723. doi: 10.1007/s00345-013-1082-7.
- World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. 5th ed. World Health Organization Press, Geneva 2010.
- Yoshida K., Kawano N., Yoshiike M., Yoshida M., Iwamoto T., Morisawa M.:* Physiological roles of semenogelin I and zinc in sperm motility and semen coagulation on ejaculation in humans. *Mol Hum Reprod.* 2008, 14 (3), 151–156. doi: 10.1093/molehr/gan003. PMID: 18203809.
- Zeyad A., Hamad M., Amor H., Hammadeh M.E.:* Relationships between bacteriospermia, DNA integrity, nuclear protamine alteration, sperm quality and ICSI outcome. *Reprod Biol.* 2018, 18 (1), 115–121. doi: 10.1016/j.repbio.2018.01.010. PMID: 29449095.



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

## EUROPEJSKI KONGRES ANDROLOGICZNY EUROPEAN CONGRESS OF ANDROLOGY

Budapeszt, 11-13.10.2018

**Jolanta Słowikowska-Hilczer**

Przewodnicząca Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi,  
ul. S. Sterlinga 5, 91-425 Łódź

W dniach 11-13 października 2018 r. w Budapeszcie odbył się 10. Europejski Kongres Andrologiczny (ECA, ang. *European Congress of Andrology*). Przewodniczącym Komitetu Organizacyjnego był prof. Zsolt Kopa z *Andrology Centre, Department of Urology, Semmelweis University* w Budapeszcie. W Konferencji uczestniczyło ok. 450 osób, głównie z Europy, w tym 31 osób z Polski.

Konferencję poprzedził egzamin z andrologii klinicznej organizowany przez Europejską Akademię Andrologii (EAA, ang. *European Academy of Andrology*). Po pozytywnym zaliczeniu egzaminu pisemnego i ustnego Certyfikat „*clinical andrologist*” uzyskali czterej lekarze z Polski: dr n. med. Piotr Kocełak z Katowic, dr n. med. Mariusz Kazmirowicz z Gdyni, dr n. med. Artur Pietrusa z Siewierza i dr n. med. Paweł Pilch z Krakowa. Przed oficjalnym rozpoczęciem Konferencji odbył się kurs na temat diagnostyki i leczenia męskiej niepłodności.

Tematyka konferencji dotyczyła różnych aspektów zdrowia mężczyzny: problemów związanych z męską płodnością, hipogonadyzmem i zaburzeniami seksualnymi. Niezwykle ciekawe były wykłady poświęcone m.in. genetycznym przyczynom zaburzeń męskiej płodności, nowościom w technikach operacyjnego leczenia męskiej niepłodności, wpływie zaburzeń andrologicznych

na ogólny stan zdrowia, nowym technikom oceny czynności plemników i wiele innych. Jednym z zaproszonych wykładowców była prof. Jolanta Słowikowska-Hilczer z Zakładu Endokrynologii Płodności, Katedry Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, która wygłosiła wykład pt. „*A test with a major role in the prediction of sperm fertilizing potential*” w sesji organizowanej przez EAA i sekcję andrologiczno-urologiczną (ESAU, ang. *European Society of Andrological Urology*) Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU, ang. *European Association of Urology*). Uczestnicy z Polski przedstawili kilkanaście prac w sesjach plakatowych.

Podczas Konferencji odbyło się zebranie i wybory członków Zarządu EAA. Obecnie w skład Zarządu EAA wchodzi: prof. Csilla Krausz (Przewodnicząca), dr Ewa Rajpert-De Meyts (Sekretarz), prof. Frank Tuttelmann (Skarbnik), prof. Andrea Isidori, prof. Eduard Ruiz-Castane, prof. Davor Jezek, prof. Zsolt Kopa.

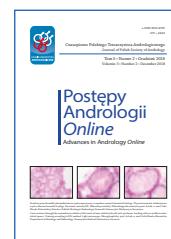
Następny 11. Europejski Kongres Andrologiczny odbędzie się łącznie z Międzynarodowym Kongresem Andrologicznym (ICA, ang. *International Congress of Andrology*) w 2020 r. w Münster w Niemczech, a przewodniczącym Komitetu Organizacyjnego będzie prof. Stefan Schlatt z *Department of Reproductive Medicine and Andrology* Uniwersytetu w Münster.



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

## INSTRUKCJE DLA AUTORÓW

### INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

#### Informacje ogólne

Czasopismo „Postępy Andrologii Online” jest periodykiem ukazującym się co 6 miesięcy (półrocznik) w wersji elektronicznej. Czasopismo publikuje prace z zakresu fizjologii i patologii męskiego układu płciowego. Tematyka obejmuje zarówno zagadnienia kliniczne (etiopatogeneza, diagnostyka i terapia zaburzeń), jak i wyniki badań doświadczalnych. Czasopismo przyjmuje prace oryginalne, poglądowe oraz kazuistyczne. Ponadto będą zamieszczane listy do Redakcji, streszczenia i tłumaczenia publikacji anglojęzycznych, informacje o działalności Polskiego Towarzystwa Andrologicznego, komunikaty informujące o konferencjach naukowych oraz sprawozdania i streszczenia prezentacji z kongresów i konferencji naukowych w Polsce i zagranicą.

#### Opłaty związane z publikacją artykułów

Czasopismo nie pobiera żadnych opłat za przygotowanie, opublikowanie i rozpowszechnianie artykułów za wyjątkiem komercyjnych reklam.

#### Odpowiedzialność etyczna autorów

Procedury etyczne stosowane w Postępiach Andrologii Online zostały stworzone w oparciu o wytyczne *Committee on Publication Ethics (COPE)*, *European Association of Science Editors (EASE)*, *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)* i *World Association of Medical Editors (WAME)*, które mają na celu utrzymanie integralności badań i ich prezentacji. Manuskrypt zgłoszony do Redakcji musi spełniać następujące kryteria:

- Praca nie była wcześniej publikowana w części lub całości (autoplgiat), z wyjątkiem materiałów zjazdowych, chyba że nowa praca dotyczy rozszerzenia wcześniejszych opublikowanych danych.
- Praca nie została równocześnie skierowana do publikacji w innym czasopiśmie.
- Uzyskane dane z badań oryginalnych nie powinny być publikowane w częściach w celu zwiększenia

liczby publikacji („salami” *publications*), ale w całości. Takie postępowanie jest nieetyczne i nie do przyjęcia. Jednakże, dopuszczalne jest prezentowanie danych w częściach, jeśli ma to na celu uzyskanie przejrzystej interpretacji wyników oraz analizę konkretnych wyników w różnych manuskryptach.

- Żadne dane zamieszczone w manuskrypcie nie zostały sfabrykowane i/lub zmanipulowane.
- Autorzy powinni być przygotowani na przesłanie odpowiedniej dokumentacji lub danych w celu weryfikacji wyników.
- Publikacja nie narusza praw autorskich innych osób. Prezentowane dane, teksty i teorie nie są plagiatem. Autorzy powinni cytować publikacje innych autorów oraz własnej grupy badawczej, które są niezbędne dla analizy i interpretacji prezentowanych danych.
- Wszyscy autorzy powinni wnieść znaczący wkład naukowy w badania, a także uczestniczyć w pisaniu i rewizji manuskryptu. Autorzy dzielą się zbiorową odpowiedzialnością i odpowiedzialnością za wyniki. Wypełnili i podpisali oświadczenie autorów ([http://www.postepyandrologii.pl/pdf/Oswiadczenie\\_autorow.pdf](http://www.postepyandrologii.pl/pdf/Oswiadczenie_autorow.pdf)), akceptując skierowanie pracy do druku.
- Honorowe autorstwo jest niedozwolone.
- Dodawanie i/lub usuwanie autorów i/lub zmiana kolejności autorów na etapie rewizji może być dopuszczalna i wymaga pisemnego uzasadnienia oraz zgody wszystkich autorów. Zmiany w autorstwie i/ lub kolejności autorów nie są akceptowane po zatwierdzeniu manuskryptu do druku.
- Autorzy zobowiązani są do podania w manuskrypcie wszelkich źródeł finansowania badań.

Jeżeli zgłoszony do Redakcji manuskrypt nie będzie spełniał powyższych kryteriów Redaktor Naczelny ma prawo odrzucić artykuł i zwrócić Autorowi.

#### Badania z udziałem ludzi i/lub zwierząt

Badania przeprowadzone na ludziach powinny być zgodne z ogólnie przyjętymi standardami etycznymi określonymi w Deklaracji Helsińskiej z 1964 r. i późniejszymi

poprawkami lub porównywalnymi standardami etycznymi. Z kolei, badania prowadzone na zwierzętach powinny być zgodne z międzynarodowymi, krajowymi i/lub instytucjonalnymi wytycznymi dotyczącymi opieki i wykorzystania zwierząt. Informacja o zgodzie właściwej Komisji Etycznej na przeprowadzenie badania i świadomej zgodzie pacjentów na udział w badaniu powinna znaleźć się w rozdziale „Materiał i metody”. W przypadku badań retrospektywnych taka zgoda nie jest wymagana. Autorzy opisów przypadków są zobowiązani do nieujawniania personaliów opisywanych pacjentów, a w przypadku fotografii umożliwiających identyfikację pacjenta zawsze należy uzyskać pisemną zgodę pacjenta.

## Konflikt interesów

W pracy powinny być ujawnione wszelkie finansowe i osobiste relacje autorów z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby niewłaściwie wpłynąć na ich pracę. Ewentualny konflikt interesów powinien być opisany w oświadczeniu autorów ([http://www.postepyandrologii.pl/pdf/Oswiadczenie\\_autorow.pdf](http://www.postepyandrologii.pl/pdf/Oswiadczenie_autorow.pdf)). Informacje te nie będą ujawniane recenzentom.

## Informacje o prawach autorskich

Autor/autorzy przesyłając manuskrypt wraz z ilustracjami i tabelami, automatycznie i nieodpłatnie przenosi/przenoszą na „Postępy Andrologii Online” i Polskie Towarzystwo Andrologiczne wszelkie prawa autorskie do wydawania oraz rozpowszechniania nadesłanych materiałów we wszystkich znanych formach i na wszystkich znanych polach eksploatacji, bez ograniczeń terytorialnych i językowych, pod warunkiem, że materiały te zostaną zaakceptowane do publikacji. Publikacja w całości ani żadna z jej części nie może być powielana, ani upowszechniana w jakikolwiek mechaniczny lub elektroniczny sposób bez pisemnej zgody Redaktora Naczelnego.

## Ochrona danych osobowych

Nazwiska i adresy e-mail wprowadzane do serwisu czasopisma „Postępy Andrologii Online” będą wykorzystywane wyłącznie do celów publikacji ich prac i nie będą udostępniane do żadnych innych celów.

## Zasady recenzowania prac

Nadsyłane manuskrypty wstępnie ocenia Komitet Redakcyjny czasopisma. Manuskrypty niekompletne lub przygotowane w stylu niezgodnym z zasadami podanymi poniżej Redakcja odsyła Autorom bez oceny merytorycznej. Pozostałe artykuły zostają zarejestrowane

i są następnie przekazywane do oceny dwóm niezależnym recenzentom będącym ekspertami w danej dziedzinie, z zachowaniem anonimowości autorów pracy i recenzentów (*double-blind peer review process*). Recenzenci są odpowiedzialni za obiektywną ocenę manuskryptu, deklarują brak konfliktu interesów podpisując oświadczenie ([http://www.postepyandrologii.pl/pdf/Formularz\\_recenzenta\\_Postepy\\_Andrologii\\_Online\\_19-05-2016.pdf](http://www.postepyandrologii.pl/pdf/Formularz_recenzenta_Postepy_Andrologii_Online_19-05-2016.pdf)). Przyjęcie pracy odbywa się na podstawie pozytywnych opinii obydwóch recenzentów. W przypadku rozbieżnych opinii Redakcja prosi o opinię trzeciego recenzenta. Autorzy zobowiązani są odnieść się do uwag recenzentów w ciągu 3 tygodni od daty otrzymania recenzji. Wszelka korespondencja z Autorami odbywa się drogą e-mailową.

## Sposób przygotowania manuskryptu

Nadsyłane prace mogą być pisane w **języku polskim** lub **angielskim**.

**Liczbowe wartości i symbole** wszystkich wielkości winny być podane wg międzynarodowego układu jednostek SI.

W manuskrypcie należy używać 12-punktowego fontu **Times New Roman**, z zachowaniem **1,5-punktowego odstępu** między wierszami i marginesami 2,5 cm z każdej strony. Strony należy numerować kolejno, zaczynając od tytułowej. Numery stron należy umieszczać w dolnym, prawym rogu każdej strony. Należy zachować następujący **układ**: strona tytułowa (osobna strona), stosowane skróty (osobna strona), streszczenie i słowa kluczowe (do 5) w języku polskim i angielskim (osobna strona), tekst podstawowy, piśmiennictwo, podpisy rycin i tabel, materiał ilustracyjny.

**Strona tytułowa** powinna zawierać: stopień naukowy, imię i nazwisko autora (autorów) wraz z afiliacją, adres e-mail, kontaktowy numer telefonu każdego autora (należy podkreślić nazwisko autora do korespondencji), tytuł artykułu i skróconą wersję tytułu (w języku polskim i angielskim) (40 znaków ze spacjami), oraz źródła finansowania.

**Spis skrótów** należy podać w języku polskim i angielskim w jednym akapicie, według kolejności alfabetycznej np.:

hESC – ludzkie embrionalne komórki macierzyste (ang. *human embryonic stem cells*); RFT – reaktywne formy tlenu (ang. *reactive oxygen species*); RT-PCR – łańcuchowa reakcja polimerazy z wykorzystaniem odwrotnej transkryptazy (ang. *reverse transcription polymerase chain reaction*); itd.

Skróty użyte w tekście podstawowym po raz pierwszy należy podać w pełnym brzmieniu. Nie należy rozpoczynać zdania od skrótu.

**Streszczenie** powinno zawierać najistotniejsze informacje wprowadzające czytelnika w publikowaną tematykę oraz wnioski końcowe (do 400 wyrazów). Nie należy używać skrótów.



## Tekst podstawowy

**Artykuł poglądowy** powinien zawierać przegląd informacji z danej tematyki. Zaleca się uwzględnienie prac publikowanych w ostatnich 5–10 latach (ok. 60%) oraz w latach wcześniejszych (ok. 40%). Dopuszczalna liczba pozycji piśmiennictwa to 100. W manuskrypcie autorzy powinni zawrzeć własne przemyślenia, opinie i wnioski, a istotne informacje przedstawić w postaci schematów, tabel i rycin. Ponadto, artykuł mogą wzbogacić wyniki badań autorskich. Liczba stron manuskryptu łącznie z tabelami i rycinami nie powinna być większa niż 20.

**Artykuł oryginalny** powinien zawierać opis własnych badań klinicznych lub doświadczalnych Autorów. Powinien składać się z takich podrozdziałów jak: Wstęp, Materiał i Metody, Wyniki, Dyskusja, Podsumowanie. Dopuszczalna liczba pozycji piśmiennictwa to 100. Liczba stron manuskryptu łącznie z tabelami i rycinami nie powinna być większa niż 20.

**Praca kazuistyczna** to krótka forma publikacji prezentująca ciekawe przypadki kliniczne i ich omówienie oparte na własnych doświadczeniach praktyka klinicyści i doświadczeniach innych autorów. Streszczenie nie powinno przekraczać 150 wyrazów, Wstęp powinien zawierać nie więcej niż dwa krótkie akapity, Materiał i Metody nie powinny być podzielone na podrozdziały, a Wyniki, Dyskusja i Podsumowanie powinny stanowić jeden rozdział. Liczba rycin i tabel ograniczona do 2–3, piśmiennictwa do 10. Liczba stron manuskryptu nie powinna być większa niż 10.

**Komunikat** to krótka praca oryginalna zawierająca wstępne, ale istotne wyniki badań. W tego typu publikacjach streszczenie nie powinno przekraczać 150 wyrazów, Wstęp powinien zawierać nie więcej niż dwa krótkie akapity, Materiał i Metody nie powinny być podzielone na podrozdziały, a Wyniki, Dyskusja i Podsumowanie powinny stanowić jeden rozdział. Liczba rycin i tabel ograniczona do 2–3, piśmiennictwa do 10. Liczba stron manuskryptu nie powinna być większa niż 10.

**Artykuł będący tłumaczeniem** publikacji z języka angielskiego powinien dotyczyć najnowszych i istotnych pozycji piśmiennictwa anglojęzycznego. Należy dołączyć zgodę redaktora naczelnego czasopisma, w którym artykuł został opublikowany i autora na tłumaczenie artykułu. Streszczenie artykułu powinno zawierać treść istotną do przekazania dla czytelników polskich (do 400 wyrazów).

**List do Redakcji** jest formą wyrażenia swojej opinii, a jednocześnie głosem w dyskusji na temat współczesnych zjawisk w świecie medycyny i nauki. Dopuszczalna liczba stron manuskryptu nie większa niż 3.

**Piśmiennictwo** należy podać w kolejności alfabetycznej, nie wprowadzając kolejnych numerów. Każdą pozycję piśmiennictwa należy zapisywać od nowej linii. Należy podać nazwisko autora (autorów) pisane kursywą z inicjałami imion, po których stawiana jest kropka. Jeśli jest do sześciu autorów, należy przytoczyć wszystkich. Powyżej tej liczby należy podać pierwszych

sześciu autorów z dopiskiem i wsp. Tytuły periodyków powinny być skracane zgodnie ze sposobem przyjętym w Index Medicus (Medline).

Oto przykłady, jak należy cytować książkę: 1) w całości, 2) fragment konkretnego rozdziału wraz z podaniem numerów stron, 3) oryginalną pracę naukową, 4) oryginalną pracę naukową w czasopiśmie elektronicznym (data przeglądania i adres URL) i 5) stronę internetową (nazwa strony – materiału źródłowego, adres URL i datę wejścia na stronę):

1. *Semczuk M., Kurpisz M.* (red.): *Andrologia*. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2006.
2. *Woźniak W., Bruska M., Kromer P.*: *Pęcherzyki nasienne, gruczoł krokowy i gruczoły cewkowo-opuszkowe*. W: *Andrologia*. Red. M. Semczuk, M. Kurpisz. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2006, 94–89.
3. *Kobori Y., Suzuki K., Iwahata T., Shin T., Sadaoka Y., Sato R. i wsp.*: Improvement of seminal quality and sexual function of men with oligoasthenoteratozoospermia syndrome following supplementation with L-arginine and Pycnogenol®. *Arch Ital Urol Androl.* 2015, 87, 190–193. doi: 10.4081/aiua.2015.3.190. PMID: 26428638
4. *Walczak-Jędrzejowska R.*: Stres oksydacyjny a niepłodność męska. Część I: czynniki wywołujące stres oksydacyjny w nasieniu / Oxidative stress and male infertility. Part I: factors causing oxidative stress in semen. *Post Androl Online.* 2015, 2, 5–15. [przeładowany: 07.10.2015 r.]. Dostępny w: <http://www.postepyandrologii.pl>
5. Wiley Online Library <http://onlinelibrary.wiley.com/enhanced/doi/10.1111/andr.12051/>, data wejścia 07.10.2015 r.

Cytowane w tekście piśmiennictwo należy podać alfabetycznie w **okrągłych nawiasach, wymieniając pierwszego autora i podając rok publikacji**, np. (*Bungum i wsp.*, 2011; *Cheng i wsp.*, 2011).

Nazwiska autorów prac wprowadzone w tekście powinny być napisane kursywą, np.

„Według *Bungum i wsp.* (2011) należy wprowadzić określony algorytm leczenia niepłodności męskiej w zależności od standardowych parametrów seminologicznych i wyników otrzymanych na podstawie testu z wykorzystaniem oranżu akrydyny ujawniającego zaburzenia kondensacji chromatyny plemników (SCSA)...”

Piśmiennictwo powinno zawierać publikacje innych autorów oraz własnej grupy badawczej, które są istotne dla badań.

**Materiał ilustracyjny** obejmuje ryciny (wykresy, diagramy, zdjęcia, schematy) oraz tabele opatrzone tytułami i podpisami. W przypadku rycin zarówno tytuł, jak i opis powinny być umieszczone pod rycinami, a w przypadku tabel nad tabelami. Tytuł tabeli należy wytłuszczyć. Podpisy rycin i tabel oraz ich tytuły, a także informacje wewnętrzne na rycinach i w tabelach

należy podać w języku polskim i angielskim (dotyczy prac w języku polskim). Ryciny i tabele powinny być opatrzone numerami zgodnie z kolejnością odniesień w tekście. Osobną numerację posiadają ryciny i osobną tabele (numery arabskie). Skrót Ryc. (pisany kursywą) wprowadzamy w podpisie pod rycinami, natomiast w tytule tabeli nie stosujemy skrótu Tab., lecz Tabela. Nie stosujemy w tekście podstawowym skrótów ryc. lub tab., lecz rycina lub tabela.

Mikrofotografie mikroskopowe powinny posiadać wewnętrzną skalę, a stosowane symbole, strzałki lub litery muszą być wyraźnie uwidocznione na tle. Zdolność rozdzielcza mikrofotografii nie powinna być mniejsza niż 300 dpi. Stosowane znaki do opisu danej ryciny powinny być ujednolicone w całym artykule.

Stosowane oznaczenia i skróty na rycinach i w tabelach powinny być wyjaśnione w opisie rycin i tabel, niezależnie do ich rozwinięcia w tekście podstawowym.

**Uwaga:** pojedyncze ryciny bądź ryciny złożone z kilku zdjęć, wykresów, diagramów lub schematów należy zintegrować z wewnętrznymi oznaczeniami.

**Rozmiary rycin i tabel:** szerokość rycin i tabel powinna wynosić **17,3 cm** lub **8,3 cm**, natomiast ich długość nie powinna przekraczać **24,5 cm**. Tekst będzie składany dwułamowo, dlatego też szerokość rycin i tabel nie może przekraczać szerokości jednego lub dwóch łamów, z kolei długość może być dowolna, ale nie większa niż długość łamu; wielkość powierzchni zadrukowanej na stronie formatu A4 będzie wynosiła **24,7 cm/17,5 cm**.

## ■ Przesyłanie prac do Redakcji

Prace należy przesłać elektronicznie na adres redaktora naczelnego: [mpiasecka@ipartner.com.pl](mailto:mpiasecka@ipartner.com.pl)

Tekst podstawowy, piśmiennictwo oraz podpisy rycin i tabel powinny być umieszczone w jednym pliku (*Word*), natomiast każda rycina (format *CDR*, *TIF*, *JPG*) i tabele (*Word*) w osobnych plikach. Tytuł pliku zawierający tekst manuskryptu powinien zawierać nazwisko autora do korespondencji oraz pierwsze słowa tytułu artykułu, natomiast tytuły plików zawierające ryciny i tabele, obok nazwiska autora, powinny zawierać numery rycin i tabel.

Do pracy należy dołączyć oświadczenie, że m.n. praca nie została opublikowana lub skierowana do publikacji w innym czasopiśmie, została zaaprobowana przez wszystkich współautorów (**wymagane są podpisy wszystkich autorów**) oraz zostały ujawnione wszelkie źródła finansowania (oświadczenie dostępne na stronie internetowej [http://www.postepyandrologii.pl/pdf/Oswiadczenie\\_autorow.pdf](http://www.postepyandrologii.pl/pdf/Oswiadczenie_autorow.pdf)).

## ■ Publikowanie prac

Prace będą publikowane w kolejności otrzymywania, jednak redakcja zastrzega sobie prawo zmian uzasadnionych treścią drukowanego numeru. Ponadto zastrzega sobie prawo wprowadzenia poprawek stylistycznych i dotyczących mianownictwa oraz stosowanych skrótów bez uzgodnienia z autorem.

Po zaakceptowaniu pracy do publikacji autorzy otrzymują korektę drukarską. Celem korekty drukarskiej jest sprawdzenie błędów składu lub konwersji oraz kompletności i dokładności tekstu, tabel i rycin. Autorzy są zobowiązani w ciągu trzech dni od otrzymania korekty drukarskiej przesłać ewentualne poprawki. Zmiana tytułu i/lub autorstwa oraz wprowadzanie nowych wartości jest niedozwolone.

## ■ Zasady udostępniania informacji naukowych zawartych w czasopiśmie

Informacje zawarte w czasopiśmie są udostępniane na zasadzie Open Access - dostęp do informacji naukowej jest bezpłatny i nieograniczony. Użytkownicy mogą czytać, pobierać, kopiować, rozpowszechniać, drukować, wyszukiwać, łączyć informacje z pełnymi tekstami artykułów lub wykorzystywać je do jakichkolwiek innych celów zgodnych z obowiązującą licencją CC BY NC ND 3.0 Polska (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/pl/legalcode>). Licencja ta obliguje do uznania autorstwa, zezwala na rozpowszechnianie, przedstawianie i wykonywanie utworu jedynie w celach niekomercyjnych oraz pod warunkiem zachowania go w oryginalnej postaci (bez tworzenia utworów zależnych).

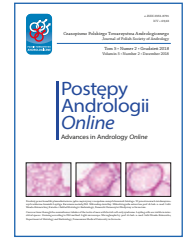


Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>



## RECENZENCI PRAC OPUBLIKOWANYCH W 2018 R. REVIEWERS IN 2018

Monika Frączek  
Kamil Gill  
Agnieszka Kolasa-Wołoskiuk  
Małgorzata Kotula-Balak  
Marek Mędraś  
Marcin Słojewski  
Jan Udała  
Jan Karol Wolski



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

## Postępy Andrologii *Online*

Advances in Andrology *Online*

<http://www.postepyandrologii.pl>

25 maja 2017 r. Polskie Towarzystwo Andrologiczne uzyskało decyzję z Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego dotyczącą finansowania Postępów Andrologii *Online* na lata 2017–2018.

**Zadania finansowane w ramach umowy 510/P-DUN/2017 ze środków Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego przeznaczonych na działalność upowszechniającą naukę (DUN):**

- 1) Korekta języka polskiego tekstów artykułów publikowanych w Postęпах Andrologii *Online*
- 2) Uzyskanie numeru DOI dla artykułów publikowanych w Postęпах Andrologii *Online*
- 3) Składanie i łamanie tekstów artykułów publikowanych w Postęпах Andrologii *Online*
- 4) Utrzymanie i ulepszenie domeny internetowej i jej szaty graficznej czasopisma Postępy Andrologii *Online*
- 5) Korekta językowa przez wykwalifikowanego Language Editor tekstów artykułów publikowanych w Postęпах Andrologii *Online*



Ministerstwo Nauki  
i Szkolnictwa Wyższego



Journal of Polish Society of Andrology

## Advances in Andrology *Online*

<http://www.postepyandrologii.pl>

On May 25<sup>th</sup>, 2017, the Polish Society of Andrology received a decision from the Ministry of Science and Higher Education regarding the financing of *Advances in Andrology Online* for the years 2017–2018.

**Works financed under the contract 510 / P-DUN / 2017 from the funds of the Minister of Science and Higher Education for activities of disseminating science (DUN):**

- 1) Correction of the Polish language of articles published in *Advances in Andrology Online*
- 2) Obtaining the DOI number for articles published in *Advances in Andrology Online*
- 3) Submission of articles published in *Advances in Andrology Online*
- 4) Maintaining and improving the Internet domain and its graphic design of the *Advances in Andrology Online*
- 5) Language correction by a qualified Language Editor texts of articles published in the *Advances of Andrology Online*

