



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Tom 1 • Numer 1 • Marzec 2014

Postępy Andrologii *Online*

Advances in Andrology *Online*



Plemniki ludzkie zawierające nieprawidłowości główki, wstawki i witki mężczyzny z teratozoospermia. Mikroskop elektronowy skaningowy. Mikrofotografie autorstwa dr hab. n. med. Małgorzaty Piaseckiej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

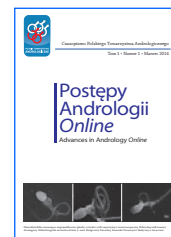


Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.andrologia-pta.com.pl>



Redaktor naczelny:

dr hab. n. med. *Małgorzata Piasecka*, Szczecin

Zastępca redaktora naczelnego:

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

Sekretarz redakcji:

dr n. med. *Agnieszka Kolasa*, Szczecin

Skarbnik redakcji:

dr 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. 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

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

70-210 Szczecin ul. Żołnierska 48

tel. 91 48 00 917, 91 48 00 908

e-mail: mpiasecka@ipartner.com.pl

Projekt graficzny:

Agnieszka Hilczner

Waldemar Jachimczak

Małgorzata Piasecka

Jolanta Słowikowska-Hilczner

Korekta języka polskiego:

Wojciech Markowski

Korekta języka angielskiego:

Małgorzata Piasecka

Jolanta Słowikowska-Hilczner

Zuzanna Słowikowska

Skład i łamanie:

Waldemar Jachimczak

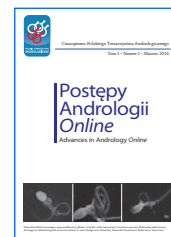


Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.andrologia-pta.com.pl>



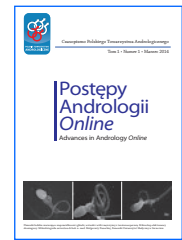
SPIS TREŚCI

Tom 1
Numer 1
Strony 1–38
Marzec 2014

O czasopiśmie	4
Artykuły pogładowe	
<i>Roman Kotzbach, Marcin Kotzbach</i> Niektóre współczesne problemy prokreacji Some current problems of the procreation	5
<i>Grażyna Adler</i> Rozpowszechnienie europejskich linii ojcowskich Distribution of european paternal lines	12
Sprawozdanie i streszczenia wykładów z Sympozjum naukowo-szkoleniowego Polskiego Towarzystwa Andrologicznego – 15. Dzień Andrologiczny	18
Sympozjum naukowo-szkoleniowe Polskiego Towarzystwa Andrologicznego – 16. Dzień Andrologiczny	31
Aktualności sympozjalne	32
Informacje o książce pod redakcją Małgorzaty Piaseckiej pt. Układ płciowy męski – badania kliniczne i doświadczalne	33
Instrukcje dla autorów	36



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online**Advances in Andrology Online**<http://www.andrologia-pta.com.pl>

O CZASOPIŚMIE

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.andrologia-pta.com.pl>

Małgorzata Piasecka
redaktor naczelny

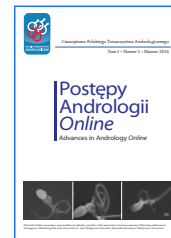
Jolanta Słowikowska-Hilczner
przewodnicząca
Polskiego Towarzystwa Andrologicznego



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.andrologia-pta.com.pl>

NIEKTÓRE WSPÓŁCZESNE PROBLEMY PROKREACJI SOME CURRENT PROBLEMS OF THE PROCREATION

Roman Kotzbach¹, Marcin Kotzbach²¹ Katedra Pielęgniarstwa i Położnictwa, Zakład Pielęgniarstwa Położniczego, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet im. Mikołaja Kopernika, ² Prywatny Specjalistyczny Gabinet Lekarski, BydgoszczAutor do korespondencji: Roman Kotzbach (roman@kotzbach.com)

Roman Kotzbach – dr hab. n. med., profesor nadzwyczajny Uniwersytetu im. Mikołaja Kopernika. Absolwent Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie, specjalista ginekolog-położnik, zajmujący się problemami andrologicznymi. Kierownik Katedry Pielęgniarstwa i Położnictwa oraz Zakładu Pielęgniarstwa Położniczego w Collegium Medicum w Bydgoszczy. Wykładowca akademicki. Członek Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, Polskiego Towarzystwa Andrologicznego, Bydgoskiego Towarzystwa Naukowego. Praca zawodowa i naukowa autora związana jest z matczy-no-łożnym konfliktem serologicznym oraz z niepłodnością męską.

Streszczenie

W artykule przedstawiono sytuację demograficzną Polski na tle Europy. Na przestrzeni ostatnich lat dane Głównego Urzędu Statystycznego pokazują pogłębiający się kryzys demograficzny Polaków, zagrażający socjalnej i ludnościowej sytuacji naszego kraju. Poddano ocenie przyczyny i praktyczne skutki późnego rodzicielstwa, niewątpliwie związane z socjalnymi i społecznymi przemianami zachodzącymi w Polsce na tle zmian na świecie. Poruszono problem niepłodności dotyczący blisko 20% par, m.in. związany z przemianami cywilizacyjnymi. Zwrócono uwagę na obniżenie dolnych wartości referencyjnych parametrów seminologicznych proponowanych przez Światową Organizację Zdrowia na przestrzeni lat 1992–2010. Omówiono przyjęty przez Sejm Rzeczypospolitej Polskiej i realizowany od 1 lipca 2013 r. program refundacyjny zapłodnienia w warunkach *in vitro*. Kolejno przedstawiono przyjęte kryteria doboru i zasad realizacji programu, występujące niezgodności z przepisami prawa i możliwe nieprawidłowości w jego realizacji. Podkreślono, iż proponowany program nie spełnia podstawowego warunku poprawy sytuacji demograficznej Polaków z uwagi na szereg uwarunkowań dotyczących opieki socjalnej państwa.

słowa kluczowe: płodność, ciąża, demografia, niepłodność, rozród wspomagany

Abstract

In the article demographic situation of Poland has been presented against the background of Europe. For several years, data from the Central Statistical Office has pointed to the deepening demographic crisis of Poles, threatening the social and population situation of our country. Causes and practical consequences of late motherhood/parenthood were evaluated. They are undoubtedly related to the social and societal changes taking place in the society and were presented against the background of global changes. The problem of infertility concerning nearly 20% of the couples has been recently recalled and among others it is connected with the transformation of civilization. Attention was paid to the reduction of the lower reference limits of seminological parameters recommended by the World Health Organization over the years 1992–2010. The reimbursement programme of *in vitro* fertilization adopted by Polish Parliament and implemented on 1st of July 2013 was extensively discussed. Sequentially, the adopted criteria of the selection and implementation of the programme were presented, as well as the principles which would give rise to incompatibility with the law regulations and possible irregularities in its implementation. The programme does not meet the basic condition for the improvement of the demographic situation of Poles due to a number of conditions concerning the welfare state.

key words: fertility, pregnancy, demography, infertility, assisted reproduction

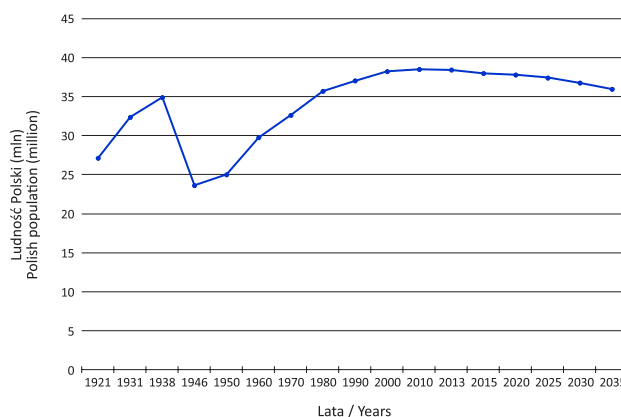
Skróty / Abbreviations

βhCG – ludzka gonadotropina kosmówkowa (ang. *human chorionic gonadotropin*), ART – rozród wspomagany medycznie (ang. *assisted reproductive technology*), ET – transfer zarodka (ang. *embryo transfer*), GUS – Główny Urząd Statystyczny (ang. *Central Statistical Office*), HIV – ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*), ICSI – docytoplazmatyczna iniekcja plemnika do komórki jajowej (ang. *intracytoplasmic sperm injection*), IUI – inseminacja domaciczna (ang. *intrauterine insemination*), IVF-ET – zapłodnienie *in vitro* z transferem zarodka (ang. *in vitro fertilization and embryo transfer*), LN₂ – ciekły azot (ang. *liquid nitrogen*), NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia (ang. *National Health Fund*), OHSS – zespół hiperstymulacji jajników (ang. *ovarian hyperstimulation syndrome*), PTG – Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (ang. *Polish Gynaecological Society*), skala NYHA – skala oceny niewydolności krążenia wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *New York Heart Association functional classification system*), TCK – dzieci trzeciej kultury (ang. *third culture kid*), TFR – współczynnik dzietności ogólnej (ang. *total fertility rate*), USG – badanie ultrasonograficzne (ang. *ultrasonography*), WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

Sytuacja demograficzna Polski

Prokreacja, czyli rozród, jest naturalnym, biologicznym prawem gwarantującym zarówno jednostkowy, społeczny, jak i pokoleniowy rozwój człowieka. Jest to jedna z podstawowych funkcji naszej egzystencji. Podlega jednak wszelkim wpływom przemian związanych z rozwojem cywilizacji, kultury, pozycji materialnej i zdrowotnej społeczeństwa. Jest także uzależniona od przepisów prawa. Wpływa na sytuację demograficzną zarówno lokalną, jak i globalną.

Na przestrzeni ostatnich lat dane Głównego Urzędu Statystycznego (GUS, ang. *Central Statistical Office*) pokazują pogłębiający się kryzys demograficzny Polaków, zagrażający ludnościowej i socjalnej sytuacji naszego kraju. Niewątpliwym tego powodem są obserwowane od lat 80. XX wieku ogólnoswiatowe, globalne przemiany związane ze zmianą stylu życia, konsumpcyjnym podejściem do życia i spraw związanych z rodziną. Fakt urodzin w 2011 r. 7-miliardowego mieszkańca naszej planety uwiadamia, że te negatywne tendencje dotyczą głównie mieszkańców Europy, w tym i Polski (rycina 1). Według przewidywań instytucji zajmujących się opracowaniami dotyczącymi migracji ludności oraz sytuacji demograficznej poszczególnych krajów, jeśli obecne tendencje kryzysowe utrzymają się, to w 2030–2035 r. liczba ludności w Polsce będzie wynosiła ok. 36 mln (w 2012 r. liczba ludności wynosiła 38,53 mln) a za 2 pokolenia (pokolenie obejmuje okres 20–25 lat), liczba Polaków



Ryc. 2. Prognozy demograficzne dotyczące polskiej populacji (Główny Urząd Statystyczny, 2008, 2013; Demographic Yearbook, 1948)

Fig. 2. Projected population growth for Polish population (Główny Urząd Statystyczny, 2008, 2013; Demographic Yearbook, 1948)

może zdecydowanie obniżyć się do ok. 32 mln (GUS, 2008, 2013) (rycina 2). Zgodnie z danymi opublikowanymi przez GUS w 2013 r. dynamika demograficzna w Polsce, odzwierciedlająca relację liczby urodzeń do liczby zgonów, przedstawia się następująco: przyrost naturalny (różnica pomiędzy liczbą żywych urodzeń a liczbą zgonów, w przeliczeniu na 1000 mieszkańców) w 2000 r. osiągnął wartość 0,3, a w latach 2002–2005 wartość ujemną, z kolei po 2005 r. miał miejsce wzrost przyrostu naturalnego, w 2010 r. wynosił 0,9 i zaczął zmniejszać się, osiągając wartość 0,0 w 2012 r. i –0,1 w 2013 r.

W krajach europejskich, w tym w Polsce, zaczyna dominować model rodziny 2 + 1, który uniemożliwia utrzymanie dodatniego przyrostu naturalnego. Stąd wynikają problemy społeczne związane z obowiązującym w Polsce systemem emerytalno-rentowym. Obecnie na 4 osoby pracujące przypadają 2 osoby niepracujące (emeryci + renciści). Przewiduje się, że w 2035 r. na 2 osoby pracujące przypadną 2 osoby niepracujące (Giannakouris, 2008).

Problemy „późnego macierzyństwa”

Obserwowane w ostatnich kilkudziesięciu latach u kobiet przesuwanie wieku zachodzenia w pierwszą i kolejne ciążę, spowodowane wieloma czynnikami kulturowymi i socjalnymi, stanowi jeden z problemów cywilizacyjnych.

W 2011 r. liczba ludności na świecie przekroczyła 7 mld.

W Unii Europejskiej:

- w 2011 r. liczba ludności wynosiła 502,48 mln
- w 2060 r. liczba ludności będzie wynosiła 505,7 mln
- od 2015 r. przewiduje się obniżenie przyrostu naturalnego

World population exceeded 7 billion in 2011.

In the European Union:

- total population was 502.48 million in 2011
- total population will exceed 505.7 million in 2060
- natural birth rate is expected to decrease after 2015

Ryc. 1. Prognozy demograficzne dotyczące Unii Europejskiej w latach 2010–2060 (Eurostat compact guides, 2012; Giannakouris, 2008)

Fig. 1. Projected population growth for European Union for years 2010–2060 (Eurostat compact guides, 2012; Giannakouris, 2008)

Średni wiek Polek rodzących zwiększył się w ciągu ostatnich 20 lat o ok. 2 lata, bowiem w 1990 r. wynosił 26,7 lat, w 2000 r. 27,3 lat, z kolei w 2010 r. 28,7 lat. Podobną tendencję obserwuje się w państwach Unii Europejskiej (GUS, 2013). Do socjospołecznych przyczyn późnego macierzyństwa należą: zdobycie wykształcenia i określenie zawodu, chęć usamodzielnienia się, podjęcie pracy zawodowej, obawa przed nadmiarem obowiązków (praca zawodowa, rodzina, wychowanie dzieci), niedostateczna pomoc prorodzinna ze strony państwa (urlop macierzyński, żłobki, przedszkola). W tym zakresie należy jednak odnotować szereg decyzji ustawowych i inicjatyw rządowych mających na celu zahamowanie tych negatywnych tendencji populacyjnych. Problem późnego macierzyństwa wiąże się także z aspektami medycznymi, takimi jak: obniżona zdolność kobiety do zajścia w ciążę (powyżej 32. roku życia częściej występują cykle bezowulacyjne), współistnienie chorób obciążających organizm kobiety ciężarnej (cukrzyca, choroby układu krążenia). Problem wzrostu liczby wad wrodzonych potomstwa wraz z wiekiem kobiety nakazuje wykonywanie badań prenatalnych, mających na celu ewentualne wykrycie wad genetycznych płodu (powyżej 35. roku życia kobiety) (Sermon i wsp., 2004; Sunde i Balaban, 2013).

Emigracja kobiet w okresie rozrodczym

Termin dzieci trzeciej kultury (TCK, ang. *third culture kid*) wprowadziła w latach 50. XX wieku amerykańska antropolog Ruth Hill Useem. Dotyczy on dzieci imigrantów, które wychowują się w obcej kulturze, co może mieć wpływ na całe ich późniejsze życie. Polki urodziły na Wyspach Brytyjskich w 2001 r. 896, a w 2010 r. 19 762 dzieci. Łącznie na emigracji w ostatnim pokoleniu przybyło 2 mln Polaków. Problem ten wiąże się także z dietnością kobiet wyrażoną jako współczynnik dietności ogólnej (TFR, ang. *total fertility rate*) (tabela 1). Należy

Tabela 1. Dietność kobiet w wybranych państwach Unii Europejskiej (<https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/rankorder/2127rank.html>)

Table 1. Fertility rate of women in selected countries of the European Union (<https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/rankorder/2127rank.html>)

Państwo / Country	*Współczynnik dietności ogólnej w 2013 roku *Total fertility rate in 2013
Niemcy / Germany	1,42
Francja / France	2,08
Wielka Brytania / United Kingdom	1,90
Polska / Poland	**1,32

*średnia liczba urodzonych dzieci przypadająca na kobietę w wieku rozrodczym (15–49 lat) / the average number of children born per woman at reproductive age (15–49 years),

**212. miejsce w świecie na 224 sklasyfikowane państwa, wg GUS z 2013 r. współczynnik dietności w 2012 r. wynosił 1,299 / 212 place in the world at 224 classified countries, according to GUS, 2013 total fertility rate was 1.299 in 2012

podkreślić, iż z Polski wyjeżdżają kobiety młode w wieku rozrodczym, co może wpływać na zmniejszenie liczby urodzeń w naszym kraju (Strzelecki i Potrykowska, 2012).

Niepłodność – narastający problem społeczny

Przyjęte od lat kryteria określają niepłodność jako brak potomstwa, a więc niepłodność zarówno pierwotną, jak i wtórną, w danym związku po 1-rocznym współżyciu. Wiąże się to z faktem zachodzenia w tym okresie czasu w ciążę blisko 86% kobiet. Uważa się, że przyczyny braku ciąży w ok. 40% znajdują się po stronie żeńskiej i w 40% męskiej, a ok. 20% określa się mianem wspólnego obniżenia płodności. Problem niepłodności jest obecnie uznany w wielu krajach za chorobę społeczną, która dotyka statystycznie 10–20% związków (Centola, 2014; Nieschlag, 2010; Olsen i Ramlau-Hansen, 2014). Należy zwrócić uwagę na niepokojące tendencje, wskazujące na przesuwanie się przyczyny braku potomstwa w stronę czynnika męskiego. Biorąc pod uwagę wiek, udział czynnika męskiego może osiągnąć aż 60% (Esteves i wsp., 2011). Wpływ cywilizacji (czynnik antropogeny) jest tutaj niewątpliwym. Wskazuje się na negatywny wpływ rozwoju przemysłu powodującego zanieczyszczenie środowiska naturalnego człowieka, co określane jest przez ekologów mianem „zatrucia środowiska” albo chemizacją życia (tworzywa sztuczne, konserwacja żywności, związki ingerujące w gospodarkę hormonalną tzw. *endocrine disruptors*), a także rozwoju techniki (radio, telewizja, telefonia komórkowa) (Jakiel i Baran, 2013; Sharma i wsp., 2013; Wong i Cheng, 2011). Potwierdzeniem tego jest obniżanie wartości referencyjnych dla parametrów seminologicznych (zwłaszcza dla koncentracji plemników, ich prawidłowej morfologii i ruchliwości) na przestrzeni ostatnich 20 lat (Milardi i wsp., 2012; WHO, 1992, 1999, 2010). Ostatnie wartości referencyjne zostały opracowane przez ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) na podstawie badania próbek nasienia, pobranych od mężczyzn, którzy zostali ojcami w ciągu 12 miesięcy po badaniu. Wydaje się jednak, że liczba ocenianych próbek nasienia płodnych mężczyzn jest niewystarczająca do wydania zdecydowanej opinii na temat wartości referencyjnych parametrów nasienia. Ponadto pojawiają się obawy, że obniżanie wartości referencyjnych parametrów nasienia (tabela 2) może negatywnie wpływać na ocenę płodności mężczyzn (Milardi i wsp., 2012).

Rozród wspomagany

Brak ciąży po roku współżycia płciowego, bez stosowania środków antykoncepcyjnych, nakazuje podjęcie postępowania diagnostycznego, poszukującego przyczyny braku koncepcji i w zależności od uzyskanych wyników wprowadzenie odpowiedniego postępowania terapeutycznego.

Tabela 2. Porównanie wybranych parametrów seminologicznych (WHO, 1992, 1999, 2010)

Table 2. Comparison of selected semen characteristics (WHO, 1992, 1999, 2010)

Parametr seminologiczny / Semen characteristics	WHO, 1992	WHO, 1999	WHO, 2010
Objętość nasienia (mL) Semen volume (mL)	≥ 2,0	≥ 2,0	≥ 1,5
Całkowita liczba plemników (mln/ejakulat) Total sperm number (mln/ejaculate)	≥ 40	≥ 40	≥ 39
Koncentracja plemników (mln/mL) Sperm concentration (mln/mL)	≥ 20	≥ 20	≥ 15
Ruch postępowy szybki plemników (%) Rapid progressive sperm motility (%)	≥ 25%	≥ 25%	–
Ruch postępowy plemników – szybki i wolny (%) Progressive sperm motility – rapid and slow (%)	≥ 50%	≥ 50%	≥ 32
Całkowity ruch plemników – postępowy i niepostępowy (%) Total sperm motility – progressive and non-progressive (%)	–	–	≥ 40
Żywotność plemników – plemniki eozynopoztywne (%) Sperm vitality – eosin-positive spermatozoa (%)	≥ 75	≥ 75	≥ 58
Żywotność plemników – plemniki HOS-test pozytywne (%) Sperm vitality – HOS-test positive spermatozoa (%)	> 60	> 60	≥ 58
Plemniki morfologicznie prawidłowe (%) Morphologically normal spermatozoa (%)	≥ 30	≥ 15	≥ 4

W przypadku braku przywrócenia naturalnej płodności kolejnym krokiem jest wprowadzenie technik rozrodu wspomaganego medycznie (ART, ang. *assisted reproductive technology*) w celu uzyskania ciąży: 1) inseminacji domacicznej (IUI, ang. *intrauterine insemination*) nasieniem męża lub nasieniem dawcy (bank nasienia), 2) programu zapłodnienia *in vitro* – poza ustrojem matki – wraz z transferem zarodka do jamy macicy z przygotowaną hormonalnie błoną śluzową (IVF-ET, ang. *in vitro fertilization and embryo transfer*), 3) mikromanipulacji, docytoplazmatycznej iniekcji plemnika (ICSI, ang. *intracytoplasmic sperm injection*) – wprowadzenia materiału genetycznego męskiej gamety do komórki jajowej (Brezina, 2013; Campagne, 2013; Kotarski i wsp., 2008; Kuczyński i wsp., 2012; Spaczyński i wsp., 2008; Sunde i Balaban, 2013; Wołczyński i Radwan, 2011).

Po debacie parlamentarnej został w Polsce wprowadzony program IVF-ET dla niepłodnych par refundowany przez państwo. Realizacja programu rozpoczęła się 1 lipca 2013 r., a włączenie do niego pacjentów jest objęte szeregiem uwarunkowań. Program zgodnie z decyzją Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ, ang. *National Health Fund*) ma objąć 15 tys. par (aktualne potrzeby dotyczą 45 tys. par). Realizacja jest przewidziana na 3 lata. W 2013 r. program miał objąć 2 tys. par. Koszty refundowane przez NFZ to 15,7–22 mln zł. Całkowity koszt programu wynosi 250 mln zł. Należy także zaznaczyć, że z uwagi na bardzo wysokie koszty w ramach programu nie wykonuje się diagnostyki przedimplantacyjnej (pobranie komórek zarodka w celu oceny kariotypu), która jest obowiązkowa w innych krajach (Brezina, 2013; Sermon i wsp., 2004; Sunde i Balaban, 2013). Warunkiem udziału w programie IVF-ET jest wiek kobiety poniżej 40 lat, leczenie niepłodności minimum przez 1

rok, udział w programie tylko 1 raz. Refundacja NFZ obejmuje: poradę lekarską, badanie ultrasonograficzne (USG, ang. *ultrasonography*), ocenę poziomu estradiolu i progesteronu, punkcję jajników, znieczulenie anestetyczne, preparatykę nasienia, zapłodnienie IVF lub ICSI, hodowlę zarodków, transfer zarodków (ET, ang. *embryo transfer*). Przechowywanie zarodków umożliwi ponowne włączenie do programu pary, która nie wykorzystwała wszystkich zamrożonych zarodków. Z programu wyłączone są pacjentki, które poroniły ciążę lub brały już udział w programie IVF-ET. Krytycy programu zarzucają, że został on przygotowany bez należytej analizy sytuacji społecznej i nie ma regulacji ustawowej. Niejasne są także kryteria przyznawania refundacji. Realizacja programu nie wpłynie znacząco na zwiększenie liczby urodzeń w Polsce, dlatego opinie demografów są na temat programu zdecydowanie negatywne. W trakcie realizacji programu może także dojść do naruszenia praw obywatelskich (Konstytucja RP Art. 5 rozdział II) i praw pacjenta (Ustawa z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta), ponieważ kliniki realizujące program obowiązane są do udzielania informacji o pacjentach korzystających z zapłodnienia wspomaganego medycznie. Z kolei pary korzystające z programu z wielu względów chcą zatajenia, że dziecko pochodzi z ciąży uzyskanej *in vitro*. Gromadzone dane mogą także naruszać prawo pacjenta do zachowania tajemnicy na temat stanu jego zdrowia. Ponadto, Ustawa Transplantacyjna (Dz.U. z 2005 r. Nr 169, poz. 1411) nie reguluje zasad przechowywania zarodków. Program IVF-ET jest realizowany przez Związek Polskich Ośrodków Leczenia Niepłodności, istnieje jednak szereg pytań i wątpliwości skierowanych przez ten Związek do Ministerstwa Zdrowia, na które nie uzyskano odpowiedzi. Oto niektóre z nich: od kiedy

można uznać, że pacjent (pacjentka) jest niepełny? Kto ma potwierdzać prawdziwość dokumentacji medycznej? Jak długo można przechowywać zamrożone zarodki? Jakiego mają być losy zamrożonych zarodków kobiety, która zaszła w ciążę i urodziła dziecko? Czy zarodki mogą być bezpłatnie przekazane innej parze? Co z wykluczeniem osób, które już korzystały z programu IVF-ET i posiadają zamrożone zarodki?

Efekt realizacji programu IVF-ET na dzień 1 listopada 2013 r. to uzyskanie 221 ciąży w 26 ośrodkach certyfikowanych, co daje 8,5 ciąży na ośrodek. Protokoły stymulacji hormonalnej pacjentki (długo lub krótki) są jednak czasochłonne (min. 2 miesiące). W większości ciąży są potwierdzone biochemicznie (wzrost stężenia β hCG – ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej, ang. *human chorionic gonadotropin*), co nie zawsze związane jest z prawidłową implantacją i dalszym rozwojem zarodka i płodu.

Do problemów związanych z programem IVF-ET należą także problemy natury moralno-etycznej dotyczące możliwości i długości przechowywania zarodków, implantacji obcych zarodków lub też implantacji zarodków z wadami genetycznymi. Ponadto, pojawiają się problemy natury finansowej związane z wysokimi kosztami przechowywania komórek jajowych (utrzymanie stałego i odpowiedniego stężenia CO_2 w inkubatorach). Kontrowersje dotyczące programu IVF-ET wiążą się także z szeregiem negatywnych i nieuzasadnionych opinii dotyczących dzieci urodzonych z ciąż uzyskanych drogą zapłodnienia *in vitro*, np. sugeruje się, że dzieciom tym grozi upośledzenie umysłowe, autyzm i przypadkowe kazirodztwo. Nie ma jednak żadnych naukowych dowodów na tego rodzaju stwierdzenia, a problem powinien być analizowany na poziomie wiedzy medycznej, a nie nieprofesjonalnych opinii.

■ Hormonalne wywoływanie owulacji

Hormonalne wywoływanie owulacji wiąże się z ryzykiem spowodowania zespołu hiperstymulacji jajników (ang. OHSS – *ovarian hyperstimulation syndrome*) – dojrzenia kilkunastu pęcherzyków Graffa w jajnikach, który zmusza do hospitalizacji i leczenia kobiet z powodu wystąpienia niepokojących patologicznych objawów w postaci: obrzęków, wodobrzusza, silnych bólów głowy, objawów niedrożności przewodu pokarmowego, zaburzeń elektrolitowych i w układzie krążenia (Allersma i wsp., 2013; Siberstein i wsp., 2013; Wołczyński i Radwan, 2011).

■ Matka zastępcza

Kobieta, która przyjmuje do swojej macicy zapłodnioną komórkę jajową innej kobiety w celu rozwoju ciąży i urodzenia dziecka, określana jest mianem matki zastępczej (surogatki, ang. *surrogate mother*). Po rozwiązaniu ciąży

kobieta taka zrzeka się dziecka, które zostaje przysposobione przez dawkę komórki jajowej. Sytuacja taka stwarza problemy natury prawnej, ponieważ wg Kodeksu rodzinnego matką jest zawsze kobieta, która urodziła dziecko. Prawo zabrania także czerpania korzyści materialnych (Kodeks karny art. 189 i art. 211) z takiego procederu. Powodami korzystania z matki zastępczej są niepełność pierwotna lub wtórna, niemożność donoszenia ciąży, ciężka choroba serca (IV stopień wg skali NYHA – skala oceny niewydolności krążenia wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego, ang. *New York Heart Association functional classification system*), ciężka cukrzyca I stopnia (insulinozależna), psychogenna obawa przed ciążą i porodem (Nelson, 2013; Ramskold i Posner, 2013). W Polsce nie jest znana skala tego zjawiska.

■ Bank nasienia

Banki nasienia działają od ok. 50 lat. Nasienie przechowywane jest w temperaturze ciekłego azotu (LN_2 , ang. *liquid nitrogen*), tj. ok. -200°C . Wskazaniem do wykorzystania nasienia dawcy z banku nasienia są: azospermia, niepowodzenia w IVF-ET, dziedziczne choroby genetyczne, nosicielstwo ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV, ang. *human immunodeficiency virus*).

W Polsce dawca nasienia pozostaje anonimowy. Po uzyskaniu 5 ciąż ze zdeponowanego nasienia zostaje ono zniszczone. W 2009 r. wykonano w Polsce 1751 zapłodnień nasieniem dawcy. Z ciąż uzyskanych tą drogą urodziło się 342 zdrowych noworodków (dane Sekcji Płodności i Niepłodności Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego – PTG, ang. *Polish Gynaecological Society*). Liczby te należy uznać za zdecydowanie zaniżone. W USA w ostatnich kilku latach wykonano 600 tys. inseminacji nasieniem dawcy. Liczbę dzieci urodzonych tą drogą ocenia się na ok. 1 mln. Problemem jest brak regulacji prawnej dotyczącej dzieci z ciąż uzyskanych z użyciem obcych gamet (komórek jajowych lub plemników), pochodzących od dawców. Ojciec jest zawsze domniemany. Przyjmuje się statystycznie, że w Polsce 10%, a w USA 20% ojców wychowuje biologicznie nie swoje dzieci. Narastająca liczba rozwodów (wg danych GUS z 2013 r. liczba rozwodów w Polsce wynosiła ok. 40 tys. w 1980 r., ponad 60 tys. w 2010 r., ok. 65 tys. w 2012 r.) często związana jest z procesami sądowymi dotyczącymi zaprzeczenia ojcostwa oraz powoduje pojawienie się wychowawczych i społecznych problemów dzieci. Nie można pominąć faktu, że istnieje także możliwość wystąpienia na drogę sądową matki lub dziecka z ciąży pochodzącej od dawcy nasienia o ujawnienie jego danych w celu uzyskania pomocy rentowej lub prawa do dziedziczenia spadku. Podobnie, lekarz wykonujący zabieg inseminacji może się spotkać z sądowym roszczeniem finansowym.

Tabela 3. Częstość aberracji chromosomowych u dzieci urodzonych z zapłodnienia *in vitro* (w przeliczeniu na 1000 noworodków). Według Luthardt i Keitge, 2001

Table 3. Rate of frequency chromosome aberrations in children born after *in vitro* fertilization (per 1000 neonates). According to Luthardt and Keitge, 2001

Wiek Age	Trisomia chromosomu 21 Trisomy 21 Zespół Downa / Down syndrome	Trisomia chromosomu 18 Trisomy 18 Zespół Edwardsa Edwards syndrome	Trisomia chromosomu 13 Trisomy 13 Zespół Patau Patau syndrome	Trisomia X Trisomy X Zespół kobiety Triple X syndrome	Trisomia XXY Trisomy XXY Zespół Klinefeltera Klinefelter syndrome	Wszystkie aberracje chromosomowe All chromosome aberrations
35	3,9	0,5	0,2	0,6	0,5	8,7
36	5,0	0,7	0,3	0,7	0,6	10,1
37	6,4	1,0	0,4	0,7	0,8	12,2
38	8,1	1,4	0,5	0,8	1,1	14,8
39	10,4	2,0	0,8	1,2	1,4	18,4
40	13,3	2,8	1,1	1,5	1,8	23,0
41	16,9	3,9	1,5	1,8	2,4	29,0
42	21,6	5,5	2,1	2,4	3,1	29,0
45	44,2	–	–	18,0	7,0	62,0

Wady rozwojowe dzieci urodzonych z zapłodnienia pozaustrojowego

Wady rozwojowe w ciążach uzyskanych drogą naturalną stwierdza się w ok. 3–6%, z kolei w ciążach po zapłodnieniu pozaustrojowym ryzyko pojawienia się tych nieprawidłowości zwiększa się do 8,9% (Bartel, 2012; Wen i wsp., 2012; Zollner i Dietl, 2013). Jest to jeden z argumentów przeciwników zapłodnienia pozaustrojowego. Należy jednak stwierdzić, że ryzyko wystąpienia wad rozwojowych u płodu wzrasta o 100%, a poronienia o 80%, u kobiet po 40. roku życia, a takie pacjentki często korzystają z zapłodnienia *in vitro* (tabela 3).

Piśmiennictwo

Allersma T., Farquhar C., Cantineau A.E.: Natural cycle in vitro fertilisation (IVF) for subfertile couples. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013, 8:CD010550. doi: 10.1002/14651858.CD010550.pub2.

Bartel H.: Wady wrodzone. W: *Embriologia*. Red. Bartel H. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2012, 245–304.

Brezina P.R.: Preimplantation genetic testing in the 21st century: uncharted territory. *Clin Med Insights Reprod Health.* 2013, 7, 17–21.

Campagne D.M.: Can male fertility be improved prior to assisted reproduction through the control of uncommonly considered factors? *Int J Fertil Steril.* 2013, 6, 214–223.

Centola G.M.: Semen assessment. *Urol Clin North Am.* 2014, 41, 163–167.

Demographic Yearbook 1948. United Nations Publication, Lake Success, New York 1949.

Esteves S.C., Miyaoka R., Agarwal A.: An update on the clinical assessment of the infertile male. [corrected]. *Clinics (Sao Paulo).* 2011, 66, 691–700.

Eurostat compact guides. European social statistics. 2012, ec.europa.eu/eurostat doi:10.2785/28119.

Giannakouris K.: Population and social conditions. Ageing characterises the demographic perspectives of the European societies. *Eurostat Statistics in focus*, 2008, 72.

Główny Urząd Statystyczny. Departament Badań Demograficznych. Notatka informacyjna: Prognoza ludności Polski na lata 2008–2035. Opracowanie: Waligórski M., Nowak L., 2008.

Główny Urząd Statystyczny. Rocznik Demograficzny. Red. H. Dmochowska. Wyd. Zakład Wydawnictw Statystycznych, Warszawa 2013.

<https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/rankorder/2127rank.html> (14.02.2014)

Jakiel G., Baran A.: Wpływ czynników środowiska na płodność mężczyzn. W: *Układ płciowy męski – badania kliniczne i doświadczalne*. Red. M. Piasecka. Wyd. Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, Szczecin 2013, 31–37.

Kotarski J., Szamatowicz M., Marianowski L., Wojtoń J., Pawelczyk L., Putowski L. i wsp.: Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w sprawie leczenia niepłodności metodami rozrodu wspomaganego medycznie. *Ginekol Dypl.* wydanie specjalne, 2008, 9.

Kuczyński W., Kurzawa R., Oszukowski P., Pawelczyk L., Poręba R., Radowski S. i wsp.: Rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia niepłodności – skrót. *Ginekol Pol.* 2012, 83, 149–154.

Luthardt F.W., Keitges E.: Chromosomal syndromes and genetic disease. *Encyclopedia of life sciences.* 2001 Nature Publishing Group. www.els.net. doi: 10.1038/npg.els.0001446.

Milardi D., Grande G., Sacchini D., Astorri A.L., Pompa G., Giampietro A. i wsp.: Male fertility and reduction in semen parameters: a single tertiary-care center experience. *Int J Endocrinol.* 2012, doi: 10.1155/2012/649149.

Nelson E.: Global trade and assisted reproductive technologies: regulatory challenges in international surrogacy. *J Law Med Ethics.* 2013, 41, 240–253.

Nieschlag E.: Prevalence of infertility. W: *Andrology. Male reproductive health and dysfunction*. Red. E. Nieschlag, H.M. Behre, S. Nieschlag. Springer-Verlag, Heidelberg–Berlin 2010, 5–6.

Olsen J., Ramlau-Hansen C.H.: Epidemiologic methods for investigating male fecundity. *Asian J Androl.* 2014, 16, 17–22.

Ramskold L.A., Posner M.P.: Commercial surrogacy: how provisions of monetary remuneration and powers of international law can prevent exploitation of gestational surrogates. *J Med Ethics.* 2013, 39, 397–402.

Sermon K., Van Steirteghem A., Libaers I.: Preimplantation genetic diagnosis. *Lancet.* 2004, 363, 1633–1641.

Sharma R., Biedenharn K.R., Fedor J.M., Agarwal A.: Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013, doi: 10.1186/1477-7827-11-66.

Silberstein T., Levy A., Harlev A., Saphier O., Sheiner E.: Perinatal outcome of pregnancies following in vitro fertilization and ovulation induction. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013, 15. Epub ahead of print.

Spaczyński M., Glennie C., Basta A., Pertyński T., Pawelczyk L., Szaflik K. i wsp.: Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego i Funduszu Ludnościowego Narodów Zjednoczonych (UNEPA) w sprawie zdrowia reprodukcyjnego. Racot, 26–28 marca 2004 r. *Ginekol Dypl*, wydanie specjalne. 2008, 229–232.

Strzelecki Z., Potrykowska A. (red.): Polska w Europie – Przyszłość demograficzna. Warszawa 2012.

Sunde A., Balaban B.: The assisted reproductive technology laboratory: toward evidence-based practice? *Fertil Steril.* 2013, 100, 310–318.

Wen J., Jiang J., Ding C., Dai J., Liu Y., Xia Y. i wsp.: Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2012, 97, 1331–1337.

Wołczyński S., Radwan M. (red.): Algorytmy diagnostyczno-lecznicze w niepłodności. Instytut Medycyny Pracy, Łódź 2011.

Wong E.W., Cheng C.Y.: Impacts of environmental toxicants on male reproductive dysfunction. *Trends Pharmacol Sci.* 2011, 32, 290–299.

World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction. 3th ed. Cambridge University Press, Cambridge 1992.

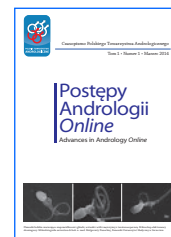
World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction. 4th ed. Cambridge University Press, Cambridge 1999.

World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. 5th ed. World Health Organization Press, Geneva 2010.

Zollner U., Dietl J.: Perinatal risks after IVF and ICSI. *J Perinat Med.* 2013, 41, 17–22.



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online**Advances in Andrology Online**<http://www.andrologia-pta.com.pl>

ROZPOWSZECHNIENIE EUROPEJSKICH LINII OJCOWSKICH DISTRIBUTION OF EUROPEAN PATERNAL LINES

Grażyna Adler

Samodzielna Pracownia Gerontobiologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Autor do korespondencji: Grażyna Adler (gra2@op.pl)



Grażyna Adler – dr hab. n. med. Absolwentka Akademii Rolniczej w Szczecinie. Specjalista w dziedzinie zdrowia publicznego oraz diagnostyki laboratoryjnej. Kierownik Samodzielnej Pracowni Gerontobiologii. Wykładowca akademicki. Członek Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej. Praca naukowo-badawcza autorki związana jest z genetyką populacyjną i antropologią, a także z procesami starzenia.

Streszczenie

Zastosowanie takich metod molekularnych jak: mikromacierze DNA, sekwencjonowanie całego genomu czy sekwencjonowanie następnej generacji stwarza nowe możliwości szczegółowej analizy różnorodności genetycznej populacji zarówno w Europie, jak i na świecie oraz przybliża wyjaśnienie intrygujących zjawisk w ich historii demograficznej. W ciągu ostatnich lat liczba markerów wykorzystywanych w badaniach populacyjnych i filogenetycznych sprzężonych z chromosomem Y znacząco wzrosła. Duża liczba polimorficznych locci w obrębie nierekombinującego haplotypu, zjawisko dryfu genetycznego i niższy wskaźnik migracji mężczyzn w stosunku do kobiet w przypadku chromosomu Y stanowią nieocenione narzędzie w badaniach nad ewolucją gatunku. Stwierdzono, że wśród populacji światowych najwyższy poziom różnorodności haplogrupy Y¹ wykazują populacje Azji Zachodniej i Środkowej (odpowiednio 0,824 i 0,769), a najniższy populacje europejskie (0,633).

W artykule zaprezentowano wybrane informacje dotyczące badań zmienności w obrębie chromosomu Y, które przyczyniają się do wyjaśniania i lepszego zrozumienia wpływu wydarzeń historycznych na różnorodność genetyczną² populacji europejskich. Przedstawione dane oparte są na wynikach badań wykorzystujących wysokoprzepustowe metody molekularne. Na uwagę zasługuje jednak fakt, że wielu badaczy analizuje wąskie grupy wybranych markerów genetycznych i różne zmiany pojedynczych nukleotydów, co stanowi zasadniczą trudność przy porównywaniu wybranych populacji.

słowa kluczowe: linia paternalna, haplogrupa, różnorodność genetyczna

Abstract

The use of molecular methods such as DNA microarrays, genome-wide association studies, or next generation sequencing offers new opportunities for a detailed analysis of the genetic diversity of the population, both in the Europe and worldwide, and brings closer the explanation of intriguing phenomena in their demographic history. In recent years, the number of markers used in population and phylogenetic studies coupled with an Y chromosome has increased significantly. A large number of polymorphic loci within nonrecombining haplotype, the phenomenon of genetic drift and a lower rate of migration of men compared to women in the case of the Y chromosome are an invaluable tool in the studies of species' evolution. It was found that among the world's population the highest level

1 Rozpowszechnienie charakterystycznych markerów genetycznych na chromosomie Y, wynikające z efektu założyciela i migracji populacji.

2 Rozpowszechnienie wariantów allelicznych w danej populacji.

of diversity of Y haplogroup have populations of western and central Asia (0.824 and 0.769, respectively) and the lowest of European populations (0.633).

Selected information about variability within the Y chromosome that contributes to explaining and understanding the impact of historical events on the genetic diversity of European populations was described in the article. The presented findings derive from studies based on high throughput molecular methods. It should be noted though that many researchers analyse only small groups of the selected genetic markers and single nucleotide polymorphisms, which is a major difficulty when comparing the selected populations.

key words: paternal line, haplogroup, genetic diversity

Skróty / Abbreviations

AmpFLP – polimorfizm długości amplikowanego fragmentu (ang. *amplified fragment length polymorphism*), chip DNA – mikromacierze DNA (ang. *chip DNA*), GWAS – sekwencjonowanie całego genomu (ang. *genome-wide association studies*), Hg – haplogrupa (ang. *haplogroup*), Mpz – mega par zasad (ang. *Mbp, megabase pairs*), MSY – specyficzny rejon na chromosomie Y związany z płcią męską (ang. *male specific region of the Y chromosome*), mtDNA – mitochondrialny DNA (ang. *mitochondrial DNA*), NGS – sekwencjonowanie następnej generacji (ang. *next-generation sequencing*), NRY – region nieulegający rekombinacji (ang. *non-recombining region*), SNP – polimorfizm pojedynczych nukleotydów (ang. *single nucleotide polymorphisms*), SRY – lokalizacja genu, na ramieniu krótkim (Yp) chromosomu Y, determinującego płeć męską (ang. *sex-determining region on the short arm (Yp) of chromosome Y*), STR – krótkie powtórzenia tandemowe (ang. *short tandem repeats*), VNTR – zmienna liczba tandemowych powtórzeń (ang. *variable number tandem repeat*), YAP – polimorfizm specyficznego regionu Alu na chromosomie Y (ang. *Y-chromosome Alu polymorphism*)

Rozpowszechnienie haplogrup chromosomu Y w populacjach europejskich

Migracje i ekspansje ludności na przestrzeni ostatnich kilku tysięcy lat oraz czynniki demograficzne składają się na atlas różnorodności genetycznej współczesnych populacji (Jobling, 2012; Novelletto, 2007). Badania męskiego chromosomu Y wydają się być właściwą drogą do wyjaśnienia roli mężczyzn w dzisiejszym kształcie mapy genetycznej Europy, dostarczają również wielu cennych informacji na temat historii demograficznej współczesnych populacji. Sugeruje się, że mapa genetyczna Europy została ukształtowana przez dwa główne wydarzenia. Pierwsze w epoce górnego paleolitu³ (ok. 40 tys. lat temu), kiedy to współcześni ludzie, łowcy i zbieracze⁴, weszli na kontynent, drugie w epoce neolitu⁵ (ok. 10 tys. lat temu) wraz z przybyciem przez Anatolię pierwszych rolników z terenu Żyznego Półksiężycy – regionu rozciągającego się od wschodniego wybrzeża Morza Śródziemnego do Zatoki Perskiej i dolin Tygrysu i Eufratu (Wiik, 2008). Wydarzenia te przyczyniły się do obserwowanych współcześnie gradientowych zmian w kierunku z północy na południe w rozpowszechnieniu polimorfizmu pojedynczych nukleotydów⁶ (SNP, ang. *single nucleotide polymorphisms*), które to zmiany są obserwowane w całej Europie (Richards i wsp., 2002; Semino i wsp., 2000). Obecny wzór rozpowszechnienia oraz

pochodzenie wielu europejskich SNP sugeruje, że zdecydowana większość chromosomów Y Europejczyków ma związek z wydarzeniami z epoki neolitu oraz przemianami technologicznymi i kulturowymi z tej epoki (Balaesque i wsp., 2010).

Jako istotny czynnik w rozwoju historii współczesnych populacji uznaje się rozwój rolnictwa, w wyniku którego nastąpił znaczny wzrost liczby ludności. Wraz ze wzrostem liczebności populacji obserwowano wzrost różnorodności genetycznej, przy czym zmienność wewnątrzpopulacyjna w porównaniu do zmienności całej populacji świata odznacza się wyższym zróżnicowaniem genetycznym. W obrębie populacji różnice między poszczególnymi osobami wynoszą 93–95% zmienności genetycznej, natomiast między głównymi grupami stanowią jedynie 3–5%. Różnice te mogą dotyczyć zmian ilościowych (częstotliwości rozpowszechnienia markerów polimorficznych) lub jakościowych (występowania różnorodnych wariantów, ograniczonych do określonego regionu geograficznego lub populacji). Wpływ paleolitycznych łowców-zbieraczy i neolitycznych rolników pochodzących z Bliskiego Wschodu na obraz mapy genetycznej współczesnych populacji europejskich był dyskutowany wielokrotnie.

Poszukiwanie związków między udziałem czynników genetycznych i ogólną zmiennością fenotypową stało się możliwe dzięki zastosowaniu najnowszych, wysokoprzepustowych metod molekularnych takich jak: mikromacierze DNA (chip DNA, ang. *chip DNA*), sekwencjonowanie całego genomu (GWAS, ang. *genome-wide association studies*), czy sekwencjonowanie następnej generacji (NGS, ang. *next-generation sequencing*) (Hui i wsp., 2013; Drmanac i wsp., 2010). Mimo że wiele kwestii pozostaje nie do końca wyjaśnionych, już dzisiaj można udzielić odpowiedzi na coraz więcej pytań dotyczących pochodzenia europejskiej populacji.

3 Starsza epoka kamienia – epoka kamienia łupanego.

4 Ludy zbieracko-łowieckie żyły do schyłku epoki mezolitu. Do dzisiejszych czasów przetrwały nieliczne kultury tego typu. Zajmują one tereny suche, lasy tropikalne i obszary arktyczne.

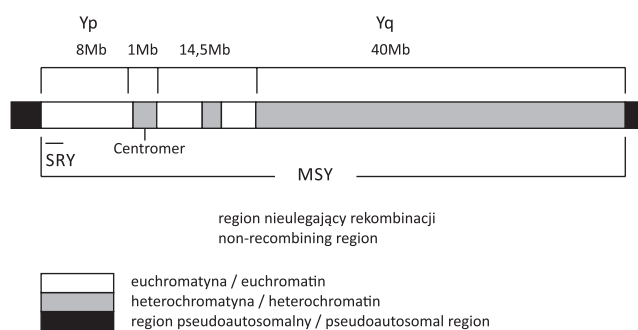
5 Neolit zwany także epoką kamienia gładzonego, datowany od około 5400 do 1800 roku p.n.e. Charakterystyczne cechy epoki neolitu to uprawa roślin i hodowla zwierząt oraz zakładanie stałych osad.

6 Zjawisko zmienności sekwencji DNA, polegające na zmianie pojedynczego nukleotydu.

Genetyka populacyjna stanowi potencjalnie użyteczne narzędzie w badaniu ostatnich ludzkich migracji (Chaubey, 2010). Ponadto wyniki badania rozpowszechnienia SNP mogą być wykorzystane do wnioskowania na temat pochodzenia konkretnych osób i całych populacji (Bamshad, 2003; Calafell, 2003). Najbardziej interesujących i przydatnych informacji dostarczają analizy dwóch markerów uniparentalnych naszego genomu: chromosomu Y i mitochondrialnego DNA (mtDNA, ang. *mitochondrial DNA*).

Ludzkie chromosomy X i Y wyewoluowały z pary autosomów w ciągu ostatnich 200–300 mln lat. W minionych stuleciach oraz współcześnie, zarówno w Europie, jak i na świecie, w społeczeństwach patriarchalnych ojcowski rodowód stanowi istotny czynnik genezy i rozwoju grup rodowych, plemiennych oraz etnicznych. Od ubiegłego stulecia, kiedy to badania Jacobsa nad zespołem Klinefeltera (47, XXY) oraz Forda nad zespołem Turnera (45, XO) wykazały, że chromosom Y odgrywa kluczową rolę w determinowaniu płci, przyciąga on szczególną uwagę genetyków i biologów ewolucyjnych (Ford i wsp., 1959; Jacobs i Strong, 1959).

Wyniki najnowszych badań potwierdzają, że ludzki chromosom Y istotnie różni się od swojego żeńskiego odpowiednika (rycina 1). Szacuje się, że chromosom Y zbudowany jest z ok. 60 milionów nukleotydów i cechuje go mniejsza liczba genów (ok. 80) zarówno w porównaniu z chromosomem X (ok. 1100 genów), jak i z pozostałymi chromosomami (Ross i wsp., 2005; Skaletsky i wsp., 2003).



Ryc. 1. Struktura chromosomu Y, MSY – specyficzny rejon na chromosomie Y związany z płcią męską, SRY – lokalizacja genu, na ramieniu krótkim (Yp) chromosomu Y, determinującego płeć męską

Fig. 1. The structure of the Y chromosome, MSY – male specific region of the Y chromosome, SRY – sex-determining region on the short arm (Yp) of chromosome Y

Do chwili obecnej dowiedziono, że z blisko 80 genów leżących na chromosomie Y, tylko niecałe 20, a więc ok. 25% ma swoje odpowiedniki na chromosomie X. Ross i wsp. (2005) i Skaletsky i wsp. (2003) zwrócili uwagę, że różnica wielkości między chromosomami X (155 Mbp) i Y (45 Mbp) jest znaczna, przy czym wielkość chromosomu Y to niecałe 30% wielkości X, zaś długość euchromatyny chromosomu Y to zaledwie 15% długości euchromatyny X, stosunek wynosi 23 Mbp do 152 Mbp (Ross i wsp., 2005; Skaletsky i wsp., 2003).

Początkowo ludzki chromosom Y (rycina 1) wydawał się być najmniej polimorficznym chromosomem (Roewer i wsp., 1996), jednak w ostatnich latach liczba markerów wykorzystywanych zarówno w badaniach populacyjnych, jak i filogenetycznych sprzężonych z chromosomem Y zwiększa się (Novokmet i wsp., 2011; Primorac i wsp., 2011). Wśród markerów o binarnym polimorfizmie⁷, charakteryzujących się bardzo niską częstością mutacji, wymienia się insercje specyficznego regionu Alu⁸ na chromosomie Y (YAP, ang. *Y-chromosome Alu polymorphism*) (Callinan i wsp., 2003) oraz liczne SNP (Jobling, 2001). Rozpowszechnienie SNP szacowane jest na poziomie $2,5 \times 10^8$ /nukleotyd/pokolenie (Nachman i Crowell, 2000). Z tego względu markery binarne postrzegane są jako rzadkie zdarzenia w ewolucji człowieka, a ich analiza stanowi doskonałe narzędzie do konstruowania drzew filogenetycznych (Jobling, 2001). Wykorzystywane są one także w badaniach migracji populacji ludzkich oraz badaniach nad kolonizacją nowych obszarów (Perić i wsp., 2005; Rootsi i wsp., 2004). Haplotypy zdefiniowane przez markery Y-SNP wykazują wysoki stopień specyficzności populacyjnej (Jobling, 2001). W miejscach o znacznie wyższej podatności na mutacje zidentyfikowano markery o zmiennej liczbie tandemowych powtórzeń (VNTR, ang. *variable number tandem repeat*) oraz ok. 200 różnych krótkich powtórzeń tandemowych (STR, ang. *short tandem repeat*), które zidentyfikowano za pomocą techniki AmpFLP (polimorfizm długości amplikowanego fragmentu, ang. *amplified fragment length polymorphism*). Przykładowymi markerami są specyficzne regiony na chromosomie Y związane z płcią męską (MSY1, MSY2, ang. *male specific region of the Y chromosome*) (Gusmao i wsp., 2006; Kayser i wsp., 2004). W zależności od czasu, w którym doszło do wydarzeń w historii analizowanych populacji, poszukuje się odmiennych polimorficznych układów sprzężonych z chromosomem Y. Analiza wolno ewoluujących markerów Y-SNP pozwala na wgląd w prehistoryczne wędrówki ludów i fale kolonizacji, także w Europie (Perić i wsp., 2005; Rootsi i wsp., 2004). Z drugiej strony markery Y-STR, które charakteryzują się wyższą częstością mutacji, okazują się przydatne w badaniach genetycznych stosunkowo niedawnych wydarzeń (Kayser i wsp., 2005; Roewer i wsp., 1996). Brak rekombinacji podczas mejozy powoduje, że źródłem zmienności w obrębie regionu nieulegającego rekombinacji (NRY, ang. *non-recombining region*) są mutacje (Jobling, 2001).

Mutacje pojedynczych nukleotydów genów holandrycznych⁹ przekazywane są męskim potomkom przez założyciela rodu.

7 Markery o binarnym (podwójnym) polimorfizmie to określonej długości fragmenty DNA otrzymywane w formie prążków na żelach, będące efektem końcowym trawienia restrykcyjnego i/lub amplifikacji bądź hybridyzacji.

8 Krótkie fragmenty DNA podatne na działanie endonukleazy restrykcyjnej (Alu) występujące w dużych ilościach w genomach naczelników, często występują w obszarach niekodujących (intronach).

9 Geny holandryczne u płci determinowanej obecnością chromosomu Y są to geny przekazywane wyłącznie w linii męskiej.



Ryc. 2. Zróżnicowanie rozpowszechnienia haplogrup (Hg) Y-DNA w Europie

Hg R1a1 – haplogrupa wschodnioeuropejska, słowiańska; Hg R1b1 – haplogrupa zachodnioeuropejska, celtycko-germańska; Hg I1 – haplogrupa nordycko-germańska; Hg I2a – haplogrupa bałkańsko-słowiańska; Hg I2b – haplogrupa bałkańsko-niemiecka; Hg E – haplogrupa północno-wschodnioafrykańska i grecka; Hg J1, Hg J2 – haplogrupy semicka, bliskowschodnia; G – haplogrupa kaukaska; Hg N – haplogrupa ugro-fińska.

Według http://www.eupedia.com/europe/european_y-dna_haplogroups.shtml

Fig. 2. Diversity of haplogroups (Hg) Y-DNA in Europe

Hg R1a1 – Eastern European, Slavic haplogroup; Hg R1b1 – Western European, Celtic-Germanic haplogroup; Hg I1 – Nordic-Germanic haplogroup; Hg I2a – Balkan-Slavic haplogroup; Hg I2b – Balkan-Germanic haplogroup; Hg E – North-Eastern African and Greek haplogroup; Hg J1, Hg J2 – Semitic, Middle Eastern haplogroups; G – caucasian haplogroup; Hg N – Ugro-Finnish haplogroup. According to http://www.eupedia.com/europe/european_y-dna_haplogroups.shtml

Badając zatem zestaw określonych markerów binarnych, uzyskuje się grupy identycznych haplotypów o wspólnym pochodzeniu określane mianem haplogrup paternalnych (Jobling i wsp., 1997). Wyniki analizy 22 markerów binarnych w obrębie chromosomu Y wykazały, że ponad 95% chromosomów Y w Europie można przyporządkować 10 rodowodom o zróżnicowanym rozkładzie

częstości w różnych populacjach (Semino i wsp., 2000). Według wyników badań, które zaprezentowała Wiik, prawie wszyscy Europejczycy należą do I1 haplogrup Y, w kolejności alfabetycznej: E3a, E3b, G, I1a, I1b1, I1b2, J2, N2, N3, R1a, R1b (Wiik, 2008). Rozpowszechnienie haplogrup ludzkiego chromosomu Y (rycina 2) zdeteminowane jest w głównej mierze przez granice lądowe.

Ułatwieniem przy badaniu haplogrup paternalnych nad maternalnymi jest fakt, że mężczyźni są mniej mobilni od kobiet (Wilder i wsp., 2004). W większości społeczeństw rolniczych mężczyźni dziedziczą własność rodziców i pozostają w tej samej lokalizacji z pokolenia na pokolenie. Wśród populacji światowych najwyższy poziom różnorodności haplogrupy Y jest charakterystyczny dla populacji Azji Zachodniej i Środkowej (odpowiednio 0,824 i 0,769) oraz Kaukazu (0,790), a najniższy dla Europy (0,633) (Nasidze i wsp., 2004).

W Europie haplogrupami charakteryzującymi się największą częstością występowania są Hg R1a oraz Hg R1b (rycina 2), przy czym zwraca uwagę fakt występowania przeciwnego gradientu rozpowszechnienia obu haplogrup. Najnowsze badania Myres i wsp. (2011) i Underhill i wsp. (2010) sugerują, że pojawienie się Hg R1a i Hg R1b przypada na okres po ostatnim zlodowaceniu, ok. 15 tys. lat temu. Według ostatnich doniesień możliwe jest, że haplogrupa Hg R zaczęła rozprzestrzeniać się z Azji do Europy Zachodniej wkrótce po rozpoczęciu cofania się lodowców, ale przed przybyciem rolnictwa na tereny Europy Południowo-Wschodniej. Sugeruje to, że ok. 15–10 tys. lat temu Europa była zamieszkała przez populacje wywodzące się z epoki mezolitu¹⁰ (Hg I) oraz z Azji Zachodniej (Hg R1). Następnie, rolnicy z Żyznego Półksiężycza zapoznali lokalne populacje z rolnictwem (Myres i wsp. 2011; Underhill i wsp., 2010).

Rozpowszechnienie Hg R1b osiąga szczególnie wysokie częstotliwości w Europie Zachodniej, zaś wyższa częstotliwość Hg R1a jest charakterystyczna dla populacji mówiących językami słowiańskimi. Wysokie częstotliwości Hg R1a występują w: Polsce (57,5%), na Ukrainie (40–65%), europejskiej części Rosji (45–65%), Białorusi (51%), Słowacji (42%), Czechach (34%) i w Chorwacji (24%). Częstość haplogrupy R1a w innych krajach europejskich waha się od ok. 30% w Estonii przez 45% na Litwie do średnio 40% na Węgrzech, a w Norwegii, na Islandii oraz w Niemczech Wschodnich oscyluje między 20 a 30% (http://www.eupedia.com/europe/european_ydna_haplogroups.shtml).

Najwyższe rozpowszechnienie haplogrupy Hg R1b występuje w północno-zachodniej Irlandii (98%) i na ograniczonych obszarach Anglii, Hiszpanii i Portugalii (90%), we Francji, Hiszpanii i w Szkocji waha się od 60% do ok. 71%. Rozpowszechnienie haplogrupy Hg R1b poniżej 10% odnotowano w Serbii, Polsce, Macedonii i Kosowie (odpowiednio 4,4%; 2,4–9,5%; 5,1% i 7,9%) (Myres i wsp., 2011). Wśród innych grup etnicznych i haplogrup na terenie Europy grupę N zaobserwowano u wysokiego odsetka populacji Finów (58%), Litwinów (42%) i Łotyszów (38%), grupę J1 u Greków, Włochów, Francuzów, Portugalczyków i Hiszpanów (poniżej 5%). Z kolei grupę I1 zidentyfikowano w Europie Północnej

(rycina 2) (http://www.eupedia.com/europe/european_ydna_haplogroups.shtml).

Państwa leżące w Europie Południowo-Wschodniej, a wśród nich Serbia położona na skrzyżowaniu szlaków migracyjnych od czasów paleolitu, mogą stanowić przyczynek do wyjaśnienia wpływu, jaki mieli paleolityczni kolonizatorzy rolni z Bliskiego Wschodu na populacje zamieszkujące Serbię oraz okoliczne tereny.

Wyniki badań Regueiro i wsp. wskazują, że ok. 58% serbskich chromosomów Y w odniesieniu do haplogrupy Hg R1a należy do rodów wywodzących się z neolitu (Regueiro i wsp., 2012). Z drugiej strony, udział haplogrupy Hg R1b chromosomu Y w liniach z epoki neolitu wywodzących się z Bliskiego Wschodu stanowi 39%. Autorzy zaproponowali, że Azja Południowa jest najbardziej prawdopodobnym regionem pochodzenia haplogrupy R1a (Regueiro i wsp., 2012). Inne rodowody, w szczególności Hg E1b i Hg J, wykazują także wpływy ekspansji, która miała miejsce w neolicie na dzisiejszy obraz genetyczny Europy.

Rosnąca liczba markerów genetycznych oferuje nowe możliwości dla bardziej szczegółowej analizy różnorodności genetycznej populacji oraz wyjaśnienia intrygujących zjawisk związanych z historią demograficzną, jednak należy zauważyć, że wadą wielu z tych badań jest to, że są one oparte na wąskiej grupie wybranych markerów genetycznych i analizują różne SNP, co powoduje, że porównanie różnych populacji staje się niemożliwe.

■ Piśmiennictwo

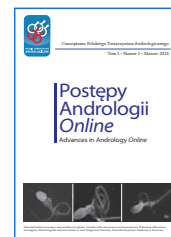
- Balaresque P., Bowden G.R., Adams S.M., Leung H.Y., King T.E., Rosser Z.H. i wsp.: A predominantly neolithic origin for european paternal lineages. *PLoS Biol.* 2010, 8, e1000285.
- Bamshad M.J., Wooding S., Watkins W.S., Ostler C.T., Batzer M.A., Jorde L.B.: Human population genetic structure and inference of group membership. *Am J Hum Genet.* 2003, 72, 578–589.
- Calafell F.: Classifying humans. *Nat Genet.* 2003, 33, 435–436.
- Chaubey G.: The demographic history of India: a perspective based on genetic evidence. Tartu University Press, Tartu, 2010.
- Callinan P.A., Hedges D.J., Salem A.H., Xing J., Walker J.A., Garber R.K. i wsp.: Comprehensive analysis of Alu-associated diversity on the human sex chromosomes. *Gene.* 2003, 317, 103–110.
- Drmanac R., Sparks A.B., Callow M.J., Halpern A.L., Burns N.L., Kermani B.G. i wsp.: Human genome sequencing using unchained base reads on self-assembling DNA nanoarrays. *Science.* 2010, 327, 78–81.
- Ford C.E., Jones K.W., Polani P.E., De Almeida J.C., Briggs J.H.: A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet.* 1959, 1, 711–713.
- Gusmao L., Butler J.M., Carracedo A., Gill P., Kayser M., Mayr W.R. i wsp.: DNA Commission of the International Society of Forensic Genetics (ISFG): an update of the recommendations on the use of Y-STRs in forensic analysis. *DNA Commission of the International Society of Forensic Genetics. Forensic Sci Int.* 2006, 157, 187–197.
- http://www.eupedia.com/europe/european_ydna_haplogroups.shtml (10.01.2014).
- Hui S., Jian L., Jigang Z., Chao X., Yan J., Zikai W. i wsp.: Comprehensive characterization of human genome variation by high coverage whole-genome sequencing of forty four caucasians. *PLoS One.* 2013, 8: e59494.

¹⁰ Epoka mezolitu obejmuje środkowy okres epoki kamienia od ok. 10 tys. lat p.n.e. do ok. 4000–3500 lat p.n.e. Od ok. 5400 roku p.n.e. gospodarczo-społeczna struktura mezolitu współegzystowała z neolityczną.

- Jacobs P.A., Strong J.A.: A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. *Nature*. 1959, 183, 302–303.
- Jobling M.A., Pandya A., Tyler-Smith C.: The Y chromosome in forensic analysis and paternity testing. *Int J Legal Med*. 1997, 110, 118–124.
- Jobling M.A.: Y-chromosomal SNP haplotype diversity in forensic analysis. *Forensic Sci Int*. 2001, 118, 158–156.
- Jobling M.A.: The impact of recent events on human genetic diversity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2012, 367, 793–799.
- Kayser M., Kittler R., Erler A., Hedman M., Lee A.C., Mohyuddin A. i wsp.: A comprehensive survey of human Y-chromosomal microsatellites. *Am J Hum Genet*. 2004, 74, 1183–1197.
- Kayser M., Lao O., Anslinger K., Augustin C., Bargel G., Edelmann J. i wsp.: Significant genetic differentiation between Poland and Germany follows present-day political borders, as revealed by Y-chromosome analysis. *Hum Genet*. 2005, 117, 428–443.
- Myres N.M., Rootsi S., Lin A.A., Järve M., King R.J., Kutuev I. i wsp.: A major Y-chromosome haplogroup R1b Holocene effect in Central and Western Europe. *Eur J Hum Genet*. 2011, 19, 95–101.
- Nachman M.W., Crowell S.L.: Estimate of the mutation rate per nucleotide in humans. *Genetics*. 2000, 156, 297–304.
- Nasidze I., Ling E.Y., Quinque D., Dupanloup I., Cordaux R., Rychkov S. i wsp.: Mitochondrial DNA and Y-chromosome variation in the caucasus. *Ann Hum Genet*. 2004, 68, 205–221.
- Novelletto A.: Y chromosome variation in Europe: continental and local processes in the formation of the extant gene pool. *Ann Hum Biol*. 2007, 34, 139–172.
- Novokmet N., Marjanović D., Skaro V., Projić P., Lauc G., Grahovac B. i wsp.: Genetic polymorphisms of 15 STR loci in the population of the island of Cres (Croatia). *Ann Hum Biol*. 2011, 38, 12–21.
- Perićić M., Lauc L.B., Klarić I.M., Rootsi S., Janićijević B., Rudan I. i wsp.: High-resolution phylogenetic analysis of southeastern Europe traces major episodes of paternal gene flow among Slavic populations. *Mol Biol Evol*. 2005, 22, 1964–1975.
- Primorac D., Marjanović D., Rudan P., Villems R., Underhill P.A.: Croatian genetic heritage: Y-chromosome story. *Croat Med J*. 2011, 52, 225–234.
- Regueiro M., Rivera L., Damjanovic T., Lukovic L., Milasin J., Herrera R.J.: High levels of Paleolithic Y-chromosome lineages characterize Serbia. *Gene*. 2012, 498, 59–67.
- Richards M., Macaulay V., Torroni A., Bandelt H.J.: In search of geographical patterns in European mitochondrial DNA. *Am J Hum Genet*. 2002, 71, 1168–1174.
- Roewer L., Kayser M., Dieltjes P., Nagy M., Bakker E., Krawczak M. i wsp.: Analysis of molecular variance (AMOVA) of Y-chromosome-specific microsatellites in two closely related human populations. *Hum Mol Genet*. 1996; 5: 1029–1033. Erratum in: *Hum Mol Genet*. 1997, 6, 828.
- Ross M.T., Grahham D.V., Coffey A.J., Scherer S., Beck S., Rogers J. i wsp.: The DNA sequence of the human X chromosome. *Nature*. 2005, 434, 325–337.
- Rootsi S., Magri C., Kivisild T., Benuzzi G., Help H., Bermisheva M.: Phylogeography of Y-chromosome haplogroup I reveals distinct domains of prehistoric gene flow in europe. *Am J Hum Genet*. 2004, 75, 128–137.
- Semino O., Passarino G., Oefner P.J., Lin A.A., Arbuzova S., Beckman L.E. i wsp.: The genetic legacy of Paleolithic Homo sapiens in extant Europeans: a Y chromosome perspective. *Science*. 2000, 290, 1155–1159.
- Skaletsky H., Kuroda-Kawaguchi T., Minx P.J., Cordum H.S., Hillier L., Brown L.G. i wsp.: The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. *Nature*. 2003, 423, 825–837.
- Underhill P.A., Myres N.M., Rootsi S., Metspalu M., Zhivotovsky L.A., King R.J. i wsp.: Separating the post-Glacial coancestry of European and Asian Y chromosomes within haplogroup R1a. *Eur J Hum Genet*. 2010, 18, 479–484.
- Wiik K.: Where did European man come from? *J Genet Geneal*. 2008, 4, 35–85.
- Wilder J.A., Kingan S.B., Mobasher Z., Pilkington M.M., Hammer M.F.: Global patterns of human mitochondrial DNA and Y-chromosome structure are not influenced by higher migration rates of females versus males. *Nat Genet*. 2004, 36, 1122–1125.



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online**Advances in Andrology Online**<http://www.andrologia-pta.com.pl>

SYMPOZJUM NAUKOWO-SZKOLENIOWE POLSKIEGO TOWARZYSTWA ANDROLOGICZNEGO 15. DZIEŃ ANDROLOGICZNY

Sprawozdanie

W dniach 20–21 września 2013 r. w Hotelu Amber Baltic w Międzyzdrojach odbyło się „Symposium naukowo-szkoleniowe – 15. Dzień Andrologiczny” pt. „Zdrowie mężczyzn w różnych okresach życia”, organizowane przez Polskie Towarzystwo Andrologiczne pod patronatem Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie (PUM). Praktyczną stroną organizacji tego wydarzenia zajęła się Fundacja dla Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (FUMED) przy współpracy Komitetu Organizacyjnego Symposium.

Spotkanie poprzedziły warsztaty poświęcone zastosowaniu wybranych metod oceny plemników w mikroskopie świetlnym, zorganizowane pod kierownictwem dr hab. n. med. Małgorzaty Piaseckiej. Część naukową rozpoczęło powitanie wygłoszone przez Przewodniczącą Polskiego Towarzystwa Andrologicznego, a jednocześnie Przewodniczącą Komitetu Naukowego Symposium, prof. dr hab. n. med. Jolantę Słowikowską-Hilczera oraz Przewodniczącą Komitetu Organizacyjnego prof. dr hab. n. med. Marię Laszczyńską. Dziekan Wydziału Nauk o Zdrowiu PUM prof. dr hab. n. zdr. Beata Karakiewicz w imieniu Rektora PUM prof. dr hab. n. med. Andrzeja Ciechanowicza oraz swoim wyraziła słowa poparcia i uznania dla działalności w dziedzinie andrologii zespołu Zakładu Histologii i Biologii Rozwoju PUM.

Następnie zaproszony z Uniwersytetu w Western Cape w Republice Afryki Południowej prof. Gerhard Van der Horst wygłosił wykład poświęcony zastosowaniu komputerowej analizy nasienia. Wręczono także Nagrodę Młodych Polskiego Towarzystwa Andrologicznego im. Prof. Michała Bokińca dr n. biol. Marcie Zarzyckiej z Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, która zaprezentowała wyniki nagrodzonej publikacji.

Tematyka Symposium była zróżnicowana. Sesje poświęcone były: 1) etiopatogenezie i leczeniu niepłodności męskiej – roli czynnika genetycznego i środowiskowego, 2) badaniom klinicznym w andrologii, 3) wpływowi

starzenia na zdrowie mężczyzny i 4) postępom w naukach podstawowych związanych z zagadnieniami andrologicznymi. Uczestnicy z dużym zainteresowaniem wysłuchali wykładów oraz dyskusji klinicystów z diagnostami i przedstawicielami nauk podstawowych. Po spotkaniu naukowym odbyło się miłe wieczorne spotkanie towarzyskie, podczas którego zacieśniono kontakty naukowe. Spotkanie zakończyło się zaproszeniem dr hab. n. med., prof. UMK Romana Kotzbacha na przyszłe „Symposium Polskiego Towarzystwa Andrologicznego – 16. Dzień Andrologiczny” w Bydgoszczy.

Streszczenia wykładów

Grażyna Adler

CHARAKTERYSTYKA GENETYCZNA POPULACJI MĘŻCZYZN EUROPEJSKICH, CZYLI CO CZYNI ICH TAKIMI, JAKIMI SĄ

Samodzielna Pracownia Gerontobiologii,
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
gra2@op.pl

Poszukiwanie związków między udziałem czynników genetycznych a ogólną zmiennością fenotypową cech lub zachowań, przy jednoczesnej kontroli wpływów środowiskowych, stało się możliwe dzięki zastosowaniu najnowszych, wysokoprzepustowych metod molekularnych, takich jak sekwencjonowanie następnej generacji (NGS, ang. *next generation sequencing*), czy skanowanie ludzkiego genomu. Obecnie na podstawie otrzymanych wyników można wnioskować na temat korelacji mutacji pojedynczych nukleotydów z ekspresją genów, na dalszym etapie – ich korelacji z poziomem na przykład hormonów i w efekcie końcowym – naszym zachowaniem; wnioskować można również na temat pochodzenia i migracji populacji. Mimo że wiele z tych zależności pozostaje nie do końca wyjaśnionych, już dzisiaj można udzielić odpowiedzi na coraz więcej pytań.

Zmienność wewnątrzpopulacyjna w porównaniu do zmienności całej populacji świata charakteryzuje się wyższym zróżnicowaniem genetycznym. Różnice te mogą dotyczyć zmian ilościowych – częstotliwości rozpowszechnienia markerów polimorficznych lub jakościowych – występowania różnorodnych wariantów, ograniczonych do określonego regionu geograficznego lub populacji. W minionych stuleciach oraz współcześnie, zarówno w Europie, jak i na świecie, w społeczeństwach patriarchalnych ojcowski rodowód stanowi istotny czynnik genezy i rozwoju grup rodowych, plemiennych oraz etnicznych. Ludzki chromosom Y zbudowany jest z ok. 60 mln par zasad i poza obszarami telomerowymi nie ulega rekombinacji. Wyniki najnowszych badań potwierdzają, że istotnie różni się od swojego żeńskiego odpowiednika, chromosomu X. Dowiedziano, że z blisko 80 genów leżących na chromosomie Y tylko niecałe 20, a więc ok. 25%, ma swoje odpowiedniki na chromosomie X. Mutacje pojedynczych nukleotydów genów holandrycznych przekazywane są męskim potomkom przez założyciela rodu. W przypadku genealogii Y-DNA bierze się pod uwagę mutacje związane z niekodującymi odcinkami Y-DNA, a taka populacja wywodząca się od jednego mężczyzny nazywana jest haplogrupą. Rozpowszechnienie haplogrup ludzkiego chromosomu Y zdeterminowane jest w głównej mierze przez granice lądowe. W ostatniej dekadzie metody oparte na analizie zróżnicowania haploidalnych markerów zarówno mitochondrialnego DNA, jak i chromosomu Y dostarczyły wielu istotnych danych w zakresie etnogenezy narodów Europy, w tym Słowian, którzy zamieszkują obecnie trzynaście państw, zajmujących znaczne obszary Europy środkowej, wschodniej, południowej oraz północną część Azji.

Szymon Bakalczuk

ZABURZENIA WZWODU A STARZENIE SIĘ – PROBLEMY WYBORU TERAPII

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie
szymon.bakalczuk@am.lublin.pl

Zaburzenia erekcji to utrzymująca się niezdolność do osiągnięcia i utrzymania wzwodu prącia umożliwiającego prowadzenie satysfakcjonującego współżycia płciowego. Ocenia się, że zaburzenia erekcji w Polsce dotyczą 2–3 mln mężczyzn. Najważniejszym czynnikiem ryzyka zaburzeń erekcji (ED) jest wiek. Hipogonadyzm późny związany z wiekiem (LOH, ang. *late onset hypogonadism*) często towarzyszy zaburzeniom erekcji. Poziom testosteronu poniżej 2 mg/mL to stan, przy którym funkcje seksualne z reguły są upośledzone. Pacjenci oczekują od terapii, by była: zawsze niezawodna, bezpieczna i bez objawów ubocznych. Te oczekiwania spełnia w ED terapia inhibitorami 5-fosfodiesterazy, takimi jak: Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil. Zgodnie z 7 rekomendacją ISSAM, ISA, EAU często sama terapia inhibitorami nie daje efektu oczekiwanego przez pacjentów i winna być uzupełniona substytucją testosteronem.

Mirośław Brykczyński

CHIRURGICZNE LECZENIE CHOROBY WIEŃCOWEJ U MĘŻCZYZN

Klinika Kardiologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
miroslaw.brykczynski@pum.edu.pl

Powszechnie wiadomo że choroby układu krążenia to jedna z najczęstszych przyczyn śmiertelności i zachorowalności w cywilizowanych społeczeństwach. W tym miejscu pojawia się pytanie, czy analizując problem leczenia choroby wieńcowej w danym kraju, jesteśmy w stanie powiedzieć coś więcej o ocenianej populacji. Chirurgiczne leczenie choroby wieńcowej ma już za sobą ponad 50-letnią historię. Po dynamicznym wzroście liczby operacji wieńcowych dekadę temu przyszedł czas na dynamiczny wzrost liczby interwencji kardiologicznych na naczyniach wieńcowych, takich jak poszerzenia i stentowanie. Obecnie liczba operacji wieńcowych jest względnie stała i w Polsce wynosi ponad 15 tys. rocznie. Tak duża liczba sprawia, że operacje pomostowania tętnic wieńcowych są najczęściej wykonywaną interwencją kardiologiczną. Na doświadczenie operacyjne Kliniki Kardiologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie składa się ponad 25 lat praktyki i blisko 15 tys. wykonanych operacji wieńcowych. Na podstawie zgromadzonego materiału obserwujemy i analizujemy ewolucję chirurgicznego leczenia choroby wieńcowej. Dostrzegamy dynamiczny proces starzenia się społeczeństwa, kwalifikacji do operacji chorych z coraz bardziej zaawansowanymi dolegliwościami i chorobami towarzyszącymi, takimi jak chociażby cukrzyca. Systematycznie zmieniają się też proporcje liczby operowanych kobiet i mężczyzn. Pomimo tych wszystkich zmian niezmienny pozostaje fakt, że mężczyźni częściej chorują na chorobę wieńcową, i to, że wyniki leczenia operacyjnego choroby wieńcowej u mężczyzn są zdecydowanie lepsze niż u kobiet.

Eliza Filipiak, Katarzyna Marchlewska

CZEGO MOŻEMY SIĘ DOWIEDZIEĆ, BADAJĄC NASIENIE?

Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Centrum Kształcenia Klinicznego Europejskiej Akademii Andrologii w Łodzi
eliza.filipiak@umed.lodz.pl

Odpowiedź na pytanie zawarte w temacie zależy w dużej mierze od tego, jakim badaniom podda się nasienie. Wynik badania ogólnego zawiera podstawowe informacje o plemnikach, jednak należy pamiętać, że nawet prawidłowy wynik badania nie daje gwarancji płodności, ponieważ ocenia jedynie wybrane parametry nasienia i plemników. Poza badaniem ogólnym nasienia istnieje także wiele innych badań diagnostycznych plemników i plazmy nasienia, których znaczenie jest często niedoceniane. Dodatkowe testy pozwalają na ocenę jakości

i czynności plemników. Jednym z ważniejszych jest ocena integralności chromatyny plemnikowej, która ma bezpośredni wpływ na szansę uzyskania zarodka. Ocena zdolności migracyjnych, czy zdolności do wiązania z kwasem hialuronowym, który jest składnikiem wieńca promienistego oocyta, pozwala ustalić przyczynę niepowodzeń w uzyskaniu ciąży. Testy biochemiczne plazmy nasienia diagnozują stan gruczołów dodatkowych męskiego układu rozrodczego oraz drożność dróg wyprowadzających nasienie.

Kontrowersyjnym tematem jest wykonywanie badań mikrobiologicznych nasienia. Najczęściej przeprowadzanym badaniem mikrobiologicznym nasienia jest posiew tlenowy, który często daje wynik ujemny, pomimo innych objawów stanu zapalnego układu rozrodczego, co powoduje pewną dezorientację. Należy jednak pamiętać, że mikroorganizmy, które można wykryć w takim posiewie, to tylko jedna z grup, które mogą być sprawcami stanów zapalnych układu rozrodczego. Częstymi patogenami są także *Ureaplasma*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, grzyby np. z rodzaju *Candida* oraz bakterie beztlenowe, których wykrycie jest możliwe jedynie po zastosowaniu specyficznych testów.

Monika Frączek¹, Anna Szumata-Kąkol²,
Małgorzata Piasecka³, Maciej Kurpisz¹

MARKERY STANU ZAPALNEGO NASIENIA – UZUPEŁNIAJĄCA ANALIZA SEMINOLOGICZNA

¹Zakład Biologii Rozrodu i Komórek Macierzystych, Instytut Genetyki Człowieka Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu,

²Pracownia Mikrobiologii Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ³Zakład Histologii i Biologii Rozwoju, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
framon@man.poznan.pl

Identyfikacja stanu zapalnego w nasieniu zajmuje istotne miejsce w diagnostyce męskiej niepłodności. Ze względu na anatomiczny zasięg, stany zapalne/infekcje układu moczowo-płciowego mężczyzny obejmują przewlekłe zapalenie cewki moczowej, zapalenie jąder, któremu często towarzyszy zapalenie najądrzy, zapalenie gruczołu krokowego, zapalenie pęcherzyków nasiennych oraz niedrożność dróg wyprowadzających nasienie. Lokalne stany zapalne/infekcje rzadko obejmują tylko jeden gruczoł, co dodatkowo utrudnia ich diagnostykę i właściwą terapię.

Ocena aktywności biochemicznej plazmy nasiennej może pomóc w diagnozowaniu stanów zapalnych gruczołu krokowego i pęcherzyków nasiennych. Zmienne stężenia kwasu cytrynowego, cynku i γ -glutamylotranspeptydazy stwierdza się w czasie zapalenia gruczołu krokowego, natomiast poziomy fruktozy, α -glukozydazy i cynku są obniżone w ejakulatach mężczyzn z zapaleniem pęcherzyków nasiennych.

Z wielu badań klinicznych i eksperymentalnych wynika, że prawidłowo wykonana analiza mikrobiologiczna nasienia obejmuje oprócz bakterii tlenowych

również bakterie beztlenowe, drobnoustroje z grupy mykoplazm i grzyby drożdżopodobne. Z uwagi na intensywność bakteriospermii i niejednakowy efekt poszczególnych gatunków mikroorganizmów na proces zapłodnienia zaleca się wykonywanie oceny mikrobiologicznej nasienia razem z antybiogramem we wszystkich przypadkach diagnostyki i terapii męskiej niepłodności, zwłaszcza przy preparatyce nasienia dla technik wspomaganego rozrodu.

Leukocytozpermia jest niepewnym markerem diagnostycznym stanów zapalnych/infekcji w układzie moczowo-płciowym mężczyzny. Niewykluczone, że oznaczanie liczby poszczególnych subpopulacji leukocytów w nasieniu mogłoby być pomocne dla zindywidualizowanej oceny reakcji zapalnej i monitorowania leczenia przeciwzapalnego.

Leukocyty mogą wpływać na funkcję nasienia w zależności od typu komórek, lokalizacji i nasilenia stanu zapalnego. Obecność leukocytów w nasieniu jest niekorzystna ze względu na produkcję reaktywnych form tlenu (RFT) oraz wydzielanie szeregu aktywnych substancji biologicznych, uczestniczących i nasilających proces zapalny, do których należą między innymi cytokiny prozapalne. Do markerów aktywności zapalnej leukocytów należą: oznaczanie aktywności elastazy granulocytów wielojądrzastych i określenie poziomu cytokin prozapalnych w plazmie nasiennej oraz identyfikacja zaburzeń równowagi oksydacyjno-redukcyjnej nasienia (pomiar poziomu RFT w nasieniu, badanie potencjału antyoksydacyjnego nasienia oraz badanie skutków uszkodzeń oksydacyjnych w plemnikach).

Podsumowując, do pełnej oceny procesu zapalnego w męskim układzie moczowo-płciowym nie wystarcza określenie liczby leukocytów i analiza mikrobiologiczna nasienia. Trzeba poszerzyć rutynową analizę seminologiczną o dodatkowe parametry biochemiczne nasienia. Może mieć to znaczenie prognostyczne dla ograniczenia ekspansji procesu zapalnego na terenie układu moczowo-płciowego i powstawania trwałych uszkodzeń plemników po przebytym zapaleniu/infekcji.

Gerhard van der Horst

HOW CASA TECHNOLOGY CONTRIBUTES TO OBJECTIVE AND ACCURATE QUANTIFICATION OF SEMEN ANALYSIS

Department of Medical Biosciences, University of the Western Cape, Cape Town, South Africa
gvdhorst@uwc.ac.za

The Gold standard for semen analysis over the last two decades has been the manual analysis of semen using the various editions of the WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. The last edition, 5th edition of WHO was published in 2010. Many IVF (*in vitro* fertilization) laboratories use the criteria for semen analysis in their laboratories and, moreover, tried to standardize analysis in their laboratories. Accordingly, a great deal of quality control measures were

implemented in many of these laboratories. However, despite control measures, the analysis is subjective and prone to human judgement and error.

In contrast CASA (Computer Aided Semen/Sperm Analysis) has been developed over 25 years to provide objective and quantitative information on semen/sperm characteristics. Unfortunately CASA systems during the 1990's represented "black box systems" with very little verification and with little clinical value. The main criticism in terms of CASA was that it is problematic in accurately determining sperm concentration and sperm morphology. However, particularly during the last five years, technology, programming and understanding the needs of the clinical laboratory has not only necessitated major changes in CASA but has also made it clinically more friendly.

Accordingly in 2013 systems such as SCA (Sperm Class Analyzer) can accurately determine sperm concentration in positive phase contrast mode and quantify fifteen sperm motility characteristics including the 4th and 5th edition of WHO motility ratings for progressive sperm motility within seconds. These aspects have been verified using a Neubauer haemocytometer for concentration and the 5th edition of WHO cut off points for sperm progression.

In addition CASA systems have become powerful tools in not only accurately determining sperm morphometric measures of sperm but by using WHO criteria develop cut off points for determining normal sperm morphology. Furthermore the systems such as SCA has become more flexible by including in a modular way, modules that can objectively quantify sperm vitality using fluorescence and sperm fragmentation using the Halosperm kits. The SCA system has even been programmed to show the most likely abnormality (e.g. asthenozoospermia) but also suggest an IVF strategy.

Most IVF centres worldwide realized that ICSI (intracytoplasmic sperm injection) can not be routinely performed and several semen samples of a patient need to be analyzed before an IVF strategy is selected. Accordingly CASA can assist greatly to objectively analyse a semen sample and assist to define and narrow the database for determining future IVF strategies.

Zbigniew Izdebski

ZDROWIE SEKSUALNE MĘŻCZYZN

Katedra Seksuologii, Poradnictwa i Resocjalizacji
Uniwersytetu Zielonogórskiego, Katedra Biomedycznych
Podstaw Rozwoju i Seksuologii Uniwersytetu Warszawskiego,
Stały Współpracownik Naukowy Instytutu ds. Badań
nad Seksem, Płciowością i Prokreacją im. Kinseya
na Uniwersytecie Indiana w Stanach Zjednoczonych
z.izdebski@ips.uz.zgora.pl

Celem prezentacji jest omówienie wybranych problemów zdrowia seksualnego mężczyzn oraz ich wpływu na relacje w związku. Badania ilościowe Zbigniewa Izdebskiego i Polpharmy, zrealizowane przez TNS OBOP, zostały przeprowadzone w 2011 r. na ogólnopolskiej reprezentatywnej próbie 3206 mieszkańców Polski w wieku 15–59

lat. Zastosowano technikę wywiadu bezpośredniego realizowanego w domach respondentów oraz ankiety. Na potrzeby prezentacji analizie poddano dane dotyczące mężczyzn (n = 1605), a także badania autorskie z 2007 r. realizowane na ogólnopolskiej próbie reprezentatywnej 900 mężczyzn po 50. roku życia.

Zadowolenie z życia seksualnego jest wśród badanych mężczyzn zdecydowanie duże (68% wskazań). Niemal 58% badanych mężczyzn określiło rolę seksu w swoim życiu jako istotną. Jednocześnie tylko 9% mężczyzn deklarujących występowanie problemów związanych z życiem seksualnym w ciągu ostatnich 12 miesięcy szukało jakiegokolwiek pomocy. Wśród 40-latków badało prostatę tylko 17% osób, a wśród mężczyzn po 50. roku życia nieco ponad 35%. Przedwczesny wytrysk zdarza się prawie u 7% badanych mężczyzn, a brak wytrysku dotyka 1,5% respondentów. Wyniki badań na interneta z 2010 r. wskazują z kolei, że 24,8% badanych płci męskiej w tej grupie skarży się na przedwczesny wytrysk.

W badaniach ustalono, że 7% mężczyzn po inicjacji seksualnej w ciągu ostatnich 12 miesięcy miało problemy z uzyskaniem erekcji. Wśród respondentów powyżej 50. roku życia odsetek ten wynosił 13,1%, najmniej mężczyzn z zaburzeniami erekcji odnotowano wśród 30–39-latków (4,5%). Ponad 25% mężczyzn korzystało ze środków na poprawę potencji, z czego ponad 17% ze środków dostępnych bez recepty i z suplementów diety, a niemal 8% z leków przepisanych przez lekarza. Aż 71% badanych mężczyzn przyznało, że dzięki lekom udało im się osiągnąć i utrzymać erekcję, ponadto 67% zauważyło wydłużenie czasu trwania erekcji.

Pozostawanie w związku w istotny sposób różnicuje satysfakcję z życia seksualnego. Badani mający problemy z przedwczesnym wytryskiem częściej przyznawali, że w ich związkach zdarzają się ciche dni. Częściej przyznawali także, że muszą walczyć o pozycję w związku. Poza tym częściej w stosunku do reszty populacji zauważali, że w ich związku dochodzi do nieporozumień i kłótni. Badani mający problemy z przedwczesnym wytryskiem częściej przyznawali, że mają poczucie, że inni ludzie rozumieją ich lepiej niż partner oraz że ich życie seksualne z partnerem nie jest satysfakcjonujące. Badani mający problemy z przedwczesnym wytryskiem częściej przyznawali, że nie potrafią powstrzymać negatywnych emocji wobec partnerki, a także że zdarza się im odbywać stosunek z innymi powodów niż chęć zaspokojenia potrzeb seksualnych.

Grzegorz Jakiel

LECZENIE NIEPŁODNOŚCI MĘSKIEJ

I Klinika Położnictwa i Ginekologii Centrum Medyczne
Kształcenia Podyplomowego, Szpital Kliniczny im.
prof. W. Orłowskiego w Warszawie
grzegorz.jakiel1@o2.pl

Prawidłowe określenie niepłodności męskiej wymaga nowej definicji. Należy wyróżnić klasycznie pojętą płodność jako zdolność mężczyzny do zapłodnienia zdrowej

partnerki drogą naturalną, jak również zdolność plemników do zapłodnienia komórki jajowej w warunkach *in vitro*. Leczenie niepłodności męskiej nie może polegać tylko na uzyskaniu zgodności wyników podstawowej oceny seminologicznej z normami podanymi przez WHO z 2010 r.

Podczas wykładu będą omówione możliwości leczenia hormonalnego, leczenia poprawiającego równowagę oksydoredukcyjną i ruchliwość plemników, a także sposoby zwiększające szansę uzyskania sukcesu w procedurze zapłodnienia *in vitro*, szczególnie w przypadkach ciężkiej niepłodności męskiej.

Anna Kazienko^{1,4}, Mateusz Kurzawski²,
Dariusz Gączarzewicz³, Kamil Gill¹,
Marek Drożdżik², Rafał Kurzawa⁴, Tomasz Bączkowski⁴,
Maria Laszczyńska¹, Monika Frączek⁵, Maciej Kurpisz⁵,
Małgorzata Piasecka¹

TRANSKRYPTY PROTAMIN PLEMNİKÓW LUDZKICH A WYBRANE PARAMETRY SEMINOLOGICZNE

¹Zakład Histologii i Biologii Rozwoju, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, ²Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, ³Katedra Biotechnologii Rozrodu Zwierząt i Higieny Środowiska, Zachodniopomorski Uniwersytet Technologiczny w Szczecinie, ⁴Klinika Medycyny Rozrodu i Ginekologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, ⁵Zakład Biologii Rozrodu i Komórek Macierzystych, Instytut Genetyki Człowieka Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu
annakazienko1@gmail.com

Polska zalicza się do jednych z najmniej dietnych państw Europy. Na jedną kobietę rodzi się 1,3 dziecka. Niski współczynnik dzietności uzależniony jest nie tylko od czynnika biologicznego ograniczającego płodność populacji ludzkiej, ale również od czynników ekonomicznych, ekologicznych i społecznych. Czynniki męski, biorąc pod uwagę wiek pacjenta, stanowi nawet 60% niepowodzeń w rozrodzie. Standardowa ocena seminologiczna, będąca podstawowym narzędziem, jest niewystarczająca do oceny zdolności plemników do zapłodnienia, tak w warunkach naturalnej, jak i wspomaganą prokreacji. W licznych przypadkach mamy do czynienia z niepłodnością idiopatyczną, a jej patomechanizm może być powiązany z zaburzeniami molekularnymi, niejednokrotnie trudnymi do identyfikacji i wymagającymi nowoczesnego zaplecza diagnostycznego. Zatem wprowadzenie dodatkowych testów oceny męskich komórek rozrodczych staje się poniekąd koniecznością dla pracowni andrologicznych, nie tylko ze względu na poszukiwanie czynników prognostycznych, ale i właściwe postępowanie terapeutyczne.

Za prawidłową kondensację DNA dojrzałych plemników odpowiadają przede wszystkim zasadowe białka protaminowe (protamina 1, protamina 2). Zmiany na poziomie molekularnym, w tym nieprawidłowa ekspresja genów protamin, skutkująca zaburzeniem ilości

transkryptów protaminy 1 (PRM1) i protaminy 2 (PRM2), mogą upośledzać proces kapacytacji plemników, utrudniać zapłodnienie w warunkach naturalnego i wspomaganego rozrodu, a nawet mogą stać się przyczyną nieprawidłowego rozwoju zarodka.

W badaniach autorskich przeprowadzonych na ejakulowanych plemnikach mężczyzn z prawidłowymi ($n = 85$) i nieprawidłowymi ($n = 71$) parametrami seminologicznymi dokonano oceny zawartości transkryptów dla obu protamin (metoda RT-PCR *real time*) celem wykazania związku pomiędzy stosunkiem transkryptów (PRM1/PRM2) a wynikami standardowej oceny plemników. Wstępne wyniki wskazywały na dodatnią statystycznie istotną korelację pomiędzy morfologią i ruchliwością plemników a stosunkiem PRM1/PRM2. Wyniki badań sugerują, że morfologiczno-funkcjonalnym nieprawidłowościom plemników może towarzyszyć zaburzona ekspresja genów protamin, a w konsekwencji upośledzona protaminacja ich chromatyny, która może stać się przyczyną zaburzenia lub braku koncepcji w warunkach naturalnego, jak i wspomaganego rozrodu.

Roman Kotzbach, Marcin Kotzbach WSPÓŁCZESNE PROBLEMY PROKREACJI

Zakład Położnictwa, Katedra Pielęgniarstwa i Położnictwa, Collegium Medicum, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy
roman@kotzbach.com

Przedstawiono sytuację demograficzną Polski na tle Europy. Od kilku lat dane GUS pokazują pogłębiający się kryzys demograficzny Polaków, zagrażający socjalnej i ludnościowej sytuacji naszego kraju. Kolejno przypomniano problem niepłodności dotyczący blisko 20% populacji związany z przemianami cywilizacyjnymi, w tym z procesem akceleracji dojrzewania u młodzieży. Oceniając parametry zapładniające nasienia, wskazano porównawczo na coraz bardziej pogarszające się jego wartości dotyczące liczby, ruchliwości i morfologii plemników (dane z 1970 i 2010 r.). Omówiono szeroko przyjęty przez Sejm RP i realizowany od dnia 1 lipca 2013 r. program refundacyjny zapłodnienia w warunkach *in vitro*. Kolejno przedstawiono przyjęte kryteria doboru i zasad realizacji programu, nasuwające się niezgodności z przepisami prawa i możliwe nieprawidłowości w jego realizacji. Sam program nie spełnia podstawowego warunku poprawy sytuacji demograficznej Polaków z uwagi na szereg uwarunkowań dotyczących opieki socjalnej państwa. Przedstawiono straty cięż związane z poronieniami i wadami wrodzonymi. Poddano ocenie przyczyny i praktyczne skutki wczesnego i późnego macierzyństwa. Są one niewątpliwie związane z socjalnymi i społecznymi przemianami zachodzącymi w społeczeństwie na tle zmian ogólnościowych. Zaznaczono, że z rozrodem wspomaganym związany jest także problem kobiet stymulowanych hormonalnie, u których może wystąpić zespół hiperstymulacji. Oceniono sytuację prawną matki

zastępczej (tzw. surogatki). Jednym z problemów współczesnego położnictwa jest także sposób rozwiązania ciąży. Zwiększająca się liczba porodów operacyjnych, w tym na tzw. „życzenie pacjentki”, nie jest akceptowana przez Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, ponieważ związana jest z problemem powikłań zarówno wczesnych, jak i późnych. Całość podsumowano przedstawieniem aktualnej diety Polek i jej uwarunkowaniami.

Krzysztof L. Krzystyniak

ŚRODOWISKOWE CZYNNIKI RYZYKA MĘSKIEJ BEZPŁODNOŚCI – SPOJRZENIE TOKSYKOLOGA

Université du Québec à Montréal, Quebec, Kanada
ball@medyk.com.pl

Liczne dane epidemiologiczne z minionej dekady pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków na temat skutkowo-przyczynowych zależności pomiędzy płodową ekspozycją na środowiskowe antyandrogeny i ksenoestrogeny a malformacjami męskiego układu rozrodczego. Do mechanizmów upośledzających męską płodność zaliczane są: zaburzenia hormonalnej regulacji ekspresji genów istotnych dla spermatogenezy, zaburzenia steroidogenezy, skutki epigenetyczne po ekspozycji *in utero*, interferencja z receptorami estrogenowymi i androgenowymi, szok tlenowy stwierdzany u ponad 80% niepłodnych mężczyzn (Wong i Cheng: Trends Pharmacol Sci. 2011, 32, 290–299). Wykryto również uszkodzenia połączeń międzykomórkowych, w tym pomiędzy komórkami Sertoliego oraz pomiędzy komórką Sertoliego a komórkami germinacyjnymi. Odkrycie zależnej od tarczycy hormonalnej regulacji liczby komórek Sertoliego w jądrach, determinującej liczbę spermatocytów w wieku dojrzałości płciowej, rozszerzyło pulę potencjalnych antyandrogenów o ksenobiotyki mające powinowactwo do receptorów hormonów tarczycowych.

Dla postępu w badaniach toksykologicznych istotne okazało się udoskonalenie narzędzi pomiaru oddziaływania środowiskowych ilości (w praktyce piko- i femtomolowych) antyandrogenów i ksenoestrogenów na rozwój męskiego układu rozrodczego. Przykładami są: wprowadzenie testu *in vitro* wrażliwości linii komórkowych MDA-kb2 na antyandrogeny (Ermler i wsp.: Toxicol in Vitro. 2010, 24, 1845–1853), analiza typu: struktura chemiczna-aktywność QSAR (ang. *quantitative structure-activity relationship*) i inne. Od 2006 r. obowiązuje w Unii Europejskiej (REACH 1907/2006) wymóg oceny substancji chemicznych zaburzających homeostazę hormonalną oraz od 2009 r. wymóg kontroli pestycydów (EC 1007/2009), które wykazują aktywność endokrynomicetyk. Zgodnie z legislacją: *Substancja aktywna... może być dopuszczona tylko wówczas, jeżeli nie jest uznana za posiadającą właściwości endokrynomicetyku...* Udokumentowane dane długoterminowego, wzrastającego ryzyka zagrożeń środowiskowych dla zdrowia reprodukcyjnego niestety nie mają adekwatnego oddźwięku

w społeczeństwach uprzemysłowionych krajów, które są odpowiedzialne za ekstensywną produkcję i dystrybucję chemicznych antyandrogenów i ksenoestrogenów.

Krzysztof Kula

CZYNNOŚĆ DOKREWNA GONAD 50+

Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Centrum Kształcenia Klinicznego Europejskiej Akademii Andrologii w Łodzi
krzysztof.kula@umed.lodz.pl

Hipogonadyzm późny (LOH, ang. *late onset hypogonadism*) był definiowany jako zespół kliniczno-biochemiczny związany z zaawansowanym wiekiem oraz obniżeniem poziomu testosteronu (T) we krwi (poniżej zakresu referencyjnego dla młodych, dorosłych mężczyzn, tj. 12 nmol/L). Konsekwencje starzenia, takie jak obniżenie masy i siły mięśni, energii, nastroju, libido, erekcji i gęstości mineralnej kości, przypominają objawy niedoboru androgenów u młodych pacjentów z hipogonadyzmem (H) z powodu niedoczynności jąder (H pierwotny) lub niedoczynności układu podwzgórzowo-przysadkowego (H wtórny). U wzrastającej liczby starszych mężczyzn z tymi nieswoistymi objawami w pierwszej kolejności stosowano leczenie androgenami, a dopiero później nastąpił rozwój badań opartych na dowodach naukowych nad kryteriami diagnostyki i epidemiologią LOH.

Najszerze jak dotychczas badania (3369 mężczyzn ochotników w wieku 40–80 lat) przeprowadzono w Europie w ramach Europejskich Badań nad Starzeniem się Mężczyzn (EMAS, ang. *European Male Ageing Study*), projektu sponsorowanego przez Komisję Europejską (5 Program Ramowy) w latach 2002–2009. Wykazały one, że u 76,7% mężczyzn w tym przedziale wieku stężenia T i hormonu luteinizującego (LH) we krwi mieszczą się w granicach prawidłowych dla młodych mężczyzn. Pozostałe 23,3% mężczyzn wykazuje H o różnej etiologii: 1) obniżonemu poziomowi T towarzyszy podwyższony poziom LH (H pierwotny, 2% populacji), 2) obniżonemu poziomowi T towarzyszy obniżony poziom LH (H wtórny, 11,8%), 3) podwyższonemu poziomowi LH towarzyszy prawidłowy poziom T (H skompensowany lub subkliniczny, 9,5%). W badaniach EMAS stwierdzono także, że spośród wielu objawów, przypuszczalnie typowych dla LOH, tylko 3 związane z funkcjami seksualnymi (zaburzenia erekcji, brak porannych erekcji i mniejsza częstotliwość myślenia o seksie) oraz 1 objaw związany ze sprawnością fizyczną (niezdolność do podjęcia większej aktywności fizycznej) wykazują znamienny związek ze stężeniem T. Stąd uznano, że minimalne wymagania dla rozpoznania LOH to występowanie przynajmniej trzech objawów seksualnych w powiązaniu z poziomem T całkowitego < 11 nmol/L (3,2 ng/mL) i T wolnego < 220 pmol/L (64 pg/mL).

Badano również zależność stężenia testosteronu od stanu zdrowia i stylu życia (Wu i wsp.: J Clin Endocrinol Metab. 2008, 93, 2737–2745). Wykazano, że stężenie

testosteronu całkowitego i wolnego jest znamienne niższe, a LH niezmiennione lub obniżone u mężczyzn z nadwagą ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$), co wskazuje na dysfunkcję podwzgórza/przysadki. Ponadto stwierdzono, że każda dodatkowa choroba prowadzi do obniżenia stężenia testosteronu całkowitego i wzrostu stężenia LH z wiekiem. Spośród różnych czynników związanych ze stylem życia jedynie palenie papierosów miało znamienny, dodatni wpływ na stężenie testosteronu całkowitego, przy podwyższonym stężeniu białka wiążącego hormony płciowe (SHBG) i LH.

Według najnowszych zaleceń ISA, EAA, ASA, EAU i ISSAM (Wang i wsp.: Eur J Endocrinol. 2008, 159, 507–514) współistnienie objawów klinicznych z poziomem T całkowitego powyżej 12 nmol/L (3,5 ng/mL) nie wymaga terapii zastępczej, podczas gdy przy poziomach poniżej 8 nmol/L (2,3 ng/mL) terapia zastępcza może być pomocna. Dotychczas nie są znane oparte na dowodach naukowych odległe skutki substytucji T u mężczyzn z LOH.

Maciej Kurpisz, Agnieszka Malcher, Marta Olszewska
**GENETYCZNE ASPEKTY NIEPŁODNOŚCI
 MĘSKIEJ, ZE SZCZEGÓLNYM
 UWZGLĘDNIENIEM TRANSKRYPTOMU
 GONADY MĘSKIEJ**

Zakład Biologii Rozrodu i Komórek Macierzystych, Instytut
 Genetyki Człowieka Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu
 kurpimac@man.poznan.pl

Dla całkowitej oceny genetycznych uwarunkowań męskiej niepłodności niezbędne są globalne badania genomowe zarówno na poziomie DNA, jak i ekspresji genu (transkryptomika). Do wyboru pozostają techniki sekwencjonowania ludzkiego DNA (coraz szybsze), asocjacje chorobowe z wariantami polimorficznymi pojedynczych nukleotydów (SNP, ang. *single nucleotide polymorphism*), czy też wnikięcie w bardziej subtelne zmiany na poziomie liczby kopii genu/genów (aCGH) przy pomocy porównawczej analizy hybrydizacyjnej prowadzonej mikromacierzami. Do pokrewnych technik należą także badania mikromacierzowe epigenomu (dotyczące części regulatorowej genomu). W niepłodności męskiej używane są wszystkie technologie. Obok ogólnego kodu genetycznego zakres aktywności genów zmienia się w zależności od aktywności danego narządu, dlatego też niezbędne było włączenie przesiewu transkryptomowego gonady męskiej, z zachowaną i/lub zablokowaną spermatogenezą na różnych jej etapach.

Badania ekspresji genu prowadzone były z wykorzystaniem mikromacierzy Affymetrix (Affymetrix Human Gene 1.0 ST). Porównując próbki RNA pozyskane z biopsji od pacjentów z oligozoospermia bądź z azoospermia nieobstrukcyjną z odpowiednimi próbkami RNA mężczyzn z normalnym przebiegiem spermatogenezy oraz dodatkowo posługując się bazami danych z zestawami genów dla prawidłowej spermatogenezy, wyselekcjonowano geny odbiegające w znamienny sposób od średniej

zarówno w aspekcie obniżenia, jak i podwyższenia ich ekspresji. Opracowanie autorskie miało na celu wytyczenie prac w trzech kierunkach: 1) wykorzystania techniki oznaczania ekspresji genów istotnych dla różnych etapów spermatogenezy, aby znaleźć możliwe biomarkery poszczególnych faz różnicowania komórek (wskazanie bloku na poszczególnym etapie spermatogenezy), 2) określenia roli genów immunomodulujących na terenie gonady męskiej spośród rodziny genów kodujących interleukiny (*IL-1*, *IL-6*, *IL-10*), czynnik martwicy nowotworów (*TNF- α*) i odpowiednich ich receptorów, 3) próby zidentyfikowania genów odpowiedzialnych i/lub wskazujących korzystną prognozę leczenia zaburzeń spermatogenezy.

Posługując się najwyższą miarą odchylenia ekspresji od średniej, spośród ok. 5000 zróżnicowanych ekspresyjnie genów wybrano tylko 14. Z kolei spośród tych 14 wybrano 7 genów, których ekspresja była najbardziej znacząco obniżona (*AKAP-4*, *UBQLN3*, *CAPN11*, *GGN*, *SPACA4*, *SPATA3* i *FAM71F1*) oraz znamienne podwyższona (*WBSR28*, *ADCY10*, *TMEM225*, *SPATS1*, *FSCN3*, *GTSF1L*, *GSG1*). W aspekcie genów dla czynników immunomodulujących stwierdzono przesunięcie algorytmu (molekularnego wskaźnika uszkodzenia spermatogenezy) wynikającego ze stosunku ekspresji *IL-1RA/IL-1 α* (ekspresji genów antagonisty receptorowego *IL-1* do ekspresji genu interleukiny 1 α) na stosunek ekspresji *IL-1RA/IL-1RAcP* (ekspresji genów antagonisty receptorowego *IL-1* do ekspresji genu kodującego białko współpracujące z genem receptora I – głównego aktywnego receptora interleukiny-1). Stosunek ten był odwrotnie proporcjonalny zwłaszcza w zespole samych komórek Sertoliego. Ponadto, zaobserwowano prognostyczną rolę genu kompleksu zgodności tkankowej klasy II (*HLA-DQB1*) różnicującego pacjentów pozytywnie od negatywnie odpowiadających na zastosowaną terapię azoospermii.

W innej równolegle prowadzonej pracy badawczej, we współpracy z Uniwersytetem w Pittsburgu, dotyczącej globalnej oceny genomowej z wykorzystaniem techniki ujawniającej SNP w obrębie egzonów, dokonano przesiewu biorących udział w translokacji t(1;7), fragmentów chromosomowych objętych translokacją (długie ramię chromosomu 1, krótkie ramię chromosomu 7). Wybrano 8 genów, których zaburzenia mogły odpowiadać za niepowodzenia rozrodu powodowane translokacjami wzajemnymi. Hipotezy te zostaną przedyskutowane w trakcie wystąpienia.

Rafał Kurzawa

**ZDROWIE DZIECI PO LECZENIU
 NIEPŁODNOŚCI. ROLA CZYNNIKA MĘSKIEGO**

Klinika Medycyny Rozrodu i Ginekologii, Pomorski Uniwersytet
 Medyczny w Szczecinie
 kurzawa@pum.edu.pl

W krajach wysoko rozwiniętych 0,5–8% dzieci rodzi się po zastosowaniu technik rozrodu wspomaganego medycznie (ART, ang. *assisted reproductive techniques*). Tak duży udział porodów po leczeniu niepłodności

zaawansowanymi technikami biotechnologicznymi wymusza pytanie o ich bezpieczeństwo. W rzetelnej analizie danych na ten temat należy odróżnić czynniki zależne i niezależne od stosowanej metody terapeutycznej. Do tych pierwszych należy ciąża wielopłodowa, będąca następstwem transferu więcej niż pojedynczego zarodka. Jak wiadomo, wszystkie powikłania ciąży i porodu w tej grupie występują częściej. Konsekwencją są często poważne powikłania neonatologiczne. Można ich jednak uniknąć poprzez przenoszenie pojedynczego zarodka.

Osobnymi czynnikami ryzyka występowania problemów zdrowotnych u dzieci są wiek rodziców, w którym starają się dziecko, oraz czas trwania tych starań. Jedynym rzetelnym źródłem danych na ten temat są publikacje wynikające z analiz dużych rejestrów technik wspomaganego rozrodu zawierających informacje na temat przebiegu ciąży, porodu i zdrowia dzieci po ciążach pojedynczych.

Obecnie wiadomo, że ryzyko urodzenia dziecka z poważną wadą rozwojową wynosi ok. 3%. W populacji ludzi leczonych z powodu niepłodności ryzyko to wynosi 4,5% i jest ono niezależne od sposobu leczenia, również technikami innymi niż ART. Wydaje się, że głównym czynnikiem ryzyka jest niepłodność jako choroba.

Odpowiedzialne stosowanie docytoplazmatycznej iniekcji plemnika (ICSI) do komórki jajowej u par z czynnikiem męskim niepłodności również nie zwiększa występowania wad rozwojowych u dzieci. Jest tak, gdy ICSI jest stosowane zgodnie ze wskazaniami i po wykonaniu badań wykluczających nosicielstwo translokacji. W wybranych wypadkach prowadzi się badania w kierunku mutacji genu regulatora przewodnictwa przez błonę nowego w mukowiscydozie (*CFTR*, ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene*) oraz delecji chromosomu Y. Wydaje się, że głównym problemem, również w Polsce, jest nadużywanie ICSI w stosunku do klasycznego zapłodnienia pozaustrojowego. Prowadzi to do wysokiego odsetka zapłodnień plemnikami o niekoniecznie najwyższej jakości biologicznej.

Mariola Marchlewicz¹, Ewa Duchnik²,

Barbara Wiszniewska³

WPŁYW TESTOSTERONU NA SKÓRĘ MĘŻCZYZN

¹Zakład Dermatologii Estetycznej, ²Katedra i Klinika Chorób Skórnych i Wenerycznych, ³Katedra i Zakład Histologii i Embriologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
mola@pum.edu.pl

Różnice w budowie ciała kobiet i mężczyzn dotyczą różnych narządów i zależą między innymi od proporcji poziomów androgenów i estrogenów. Wydaje się, że skóra mężczyzn jest grubsza, mniej wrażliwa, z bardziej nasilonym łojotokiem niż skóra kobiet. Androgeny warunkują różnorodną podatność skóry mężczyzn na starzenie się, wysychanie, uszkodzenia mechaniczne i działanie preparatów pielęgnacyjnych. Androgeny wywierają silny

wpływ na mieszki włosowe, gruczoły łojowe, gruczoły potowe tzw. apo- i ekrynowe. Dojrzały mężczyźni mają nieco ciemniejszą barwę skóry, grubsza oraz zawierająca więcej włókien kolagenowych skórę właściwą w porównaniu do kobiet. Ze względu na większą grubość skóra mężczyzn jest bardziej odporna na uszkodzenia mechaniczne, chemiczne i fizyczne, np. promieniowanie ultrafioletowe. Z drugiej strony stwierdzono częstsze i o bardziej agresywnym przebiegu występowanie nowotworów skóry u mężczyzn niż u kobiet, co może wynikać z występowania większych uszkodzeń DNA w keratynocytach pod wpływem UV i mniejszej ochrony antyoksydacyjnej, w związku z brakiem ochronnej funkcji wywieranej przez estrogeny. Skóra mężczyzn zawiera mniej receptorów niż skóra kobiet, co czyni ją mniej wrażliwą na bodźce takie jak temperatura, klucie i dotyk (mniej ciała Meissnera w opuszkach palców). Flora bakteryjna na skórze różni się w zależności od płci (niższe pH skóry mężczyzn, grubość skóry, wydzielanie potu i łoju, wpływ hormonów płciowych). Wydaje się, że androgeny mogą wywierać efekt immunosupresyjny, hamować namnażanie limfocytów i produkcję przeciwciał. Z jednej strony może to sprzyjać schorzeniom infekcyjnym skóry u mężczyzn, z drugiej strony schorzenia autoimmunologiczne mogą u nich występować nieco rzadziej.

Skóra nie tylko pozostaje pod wpływem hormonów, ale sama jest także istotnym organem wydzielania wewnętrznego. Skóra i przydatki (mieszki włosowe, gruczoły łojowe i potowe) mają enzymy i kofaktory niezbędne do syntezy i metabolizmu androgenów. Efekty działania testosteronu i 5α-dihydrotestosteronu zależą od wiązania się z jądrowym receptorem androgenowym (AR). Ekspresję AR wykazuje większość komórek skóry: keratynocyty naskórka i mieszków włosowych, gruczołów łojowych, potowych, komórki brodawek skóry właściwej, fibroblasty, komórki śródbłonna, melanocyty okolic płciowych. Skóra jako tkanka steroidogenna może odpowiadać za objawy hiperandrogenizmu i za rozwój chorób takich jak: łojotok, łysienie androgenowe i trądzik. Łysienie androgenowe występuje u większości mężczyzn po 40. roku życia. Istotą schorzenia jest miniaturyzacja mieszków włosowych powstająca pod wpływem androgenów, u osób predysponowanych genetycznie. Trądzik pospolity jest jedną z najczęstszych chorób skóry. Dotyczy ok. 90% młodych ludzi, ujawnia się zazwyczaj w okresie dojrzewania. Jest chorobą związaną z nadmiernym rogowaceniem ujęć mieszków włosowych, rozwojem bakterii beztlenowych *Propionibacterium acnes* oraz wzrostem wydzielania łoju. Występowanie trądziku ma ścisły związek ze wzrostem wydzielania androgenów, których receptory znajdują się w sebocytach. Skłonności do choroby często bywają dziedziczne.

W miarę starzenia zmiany w poziomie krążących androgenów mogą zmieniać nie tylko morfologię, ale również kluczowe funkcje skóry, takie jak homeostaza bariery naskórkowej i gojenie się ran, funkcjonowanie gruczołów łojowych oraz wzrost włosów.

Tomasz Miazgowski

**ODRĘBNOŚCI W LECZENIU I DIAGNOSTYCE
OSTEOPOROZY U MĘŻCZYZN**Klinika Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych,
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
miazgowski@interia.pl

Ocenia się, że ok. 20% populacji z obniżoną masą kostną (definiowaną zgodnie z aktualnymi kryteriami densytometrycznymi osteoporozy i osteopenii) stanowią mężczyźni. Ryzyko osteoporotycznego złamania kości u mężczyzn powyżej 50. roku życia wynosi 13–37%. Typowe dla osteoporozy są niskonapięciowe złamania trzonów kręgów piersiowych i lędźwiowych, bliższej nasady szyjki kości udowej, dystalnej części przedramienia, żeber i kości ramiennej. Częstość tych złamań jest większa u kobiet niż u mężczyzn, ale śmiertelność z powodu złamania szyjki kości udowej jest 2–3-krotnie wyższa u mężczyzn. Do najczęstszych czynników ryzyka osteoporozy u mężczyzn zalicza się wiek, niską masę ciała, przebyte wcześniej złamania, hipogonadyzm, nadczynność tarczycy i przytarczyc, palenie papierosów, nadużywanie alkoholu (> 10 jednostek na tydzień), leczenie sterydami, cukrzycę oraz reumatoidalne zapalenie stawów. Osteoporozie sprzyja też niski poziom witaminy 25(OH)D (< 30 ng/mL) i testosteronu (< 200 ng/mL).

Podobnie jak u kobiet, badanie densytometryczne metodą DXA jest najlepszym sposobem oceny ryzyka złamań kości oraz monitorowania leczenia u mężczyzn. Jednak tylko 20% mężczyzn i 40% kobiet, którzy przebyli złamania, spełnia densytometryczne kryterium diagnostyczne dla osteoporozy, które wyznacza wskaźnik *T-score* poniżej – 2,5 odchylenia standardowego. Co więcej, zalecenia Światowej Organizacji Zdrowia oraz Międzynarodowego Towarzystwa Densytometrii Klinicznej odnoszą wartość *T-score* u mężczyzn do zupełnie różnych populacji referencyjnych. Pomimo tych ograniczeń metodologicznych zaleca się badania densytometryczne wszystkim mężczyznom powyżej 70. roku życia, a młodszym – gdy stwierdza się u nich czynniki ryzyka osteoporozy.

Zaleca się, pomimo wciąż jeszcze skąpych doświadczeń klinicznych i małej liczby badań, aby próg interwencji leczniczej u mężczyzn z osteoporozą wyznaczać przy pomocy kalkulatorów ryzyka złamania FRAX lub Galvan. Wyliczają one ryzyko wszystkich złamań osteoporotycznych i osobno złamania szyjki kości udowej w przeciągu najbliższych 10 lat. Jest to nowe podejście do problemu osteoporozy u mężczyzn, ponieważ dotychczas jedynie 10% mężczyzn po złamaniu szyjki kości udowej kierowano na badania densytometryczne i/lub poddawano leczeniu przeciwko osteoporozie. Wszystkie dotychczas stosowane metody leczenia osteoporozy używały początkowo rejestrację ze wskazaniem do leczenia osteoporozy pomenopauzalnej. U mężczyzn z osteoporozą suplementacja testosteronem zalecana jest jedynie u chorych z hipogonadyzmem, ale pewne nadzieje wiąże

się z intensywnie badaną nową grupą leków – selektywnych modulatorów receptora androgenowego. Badania wskazują, że mężczyźni z mutacją inaktywującą aromatazy lub mutacją w genie dla receptora estrogenowego mają często obniżoną gęstość mineralną kości oraz prawidłowe lub nawet zwiększone stężenie testosteronu. Stąd powstała koncepcja, aby osteoporozę u mężczyzn leczyć estrogenami lub selektywnymi modulatorami receptora estrogenowego. Leczenie osteoporozy u kobiet i mężczyzn jest podobne i obejmuje suplementację wapniem i witaminą D oraz podawanie leków antyresorpcyjnych lub anabolicznych, spośród których do leczenia mężczyzn zarejestrowano dotychczas niektóre z bisfosfonianów, teriparatyd (parathormon) i denosumab.

¹Katarzyna Mierzejewska, ¹Ewa Suszyńska,³Janina Ratajczak, ³Magdalena Kucia,²Maria Laszczyńska, ^{1,3}Mariusz Ratajczak**WPŁYW GONADOTROPIN NA WCZESNE
KOMÓRKI MACIERZYSTE WYSTĘPUJĄCE
U SAMCÓW MYSZY**¹Katedra i Zakład Fizjologii, ²Zakład Histologii i Biologii Rozwoju,
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, ³Instytut Komórek
Macierzystych, Uniwersytet w Louisville, USA
kasia.mierzejewska@gmail.com

Opublikowane dane świadczą o tym, że mysie dorosłe tkanki zawierają populację rozwojowo wczesnych, tak zwanych bardzo małych podobnych do embrionalnych komórek macierzystych VSEL (ang. *very small embryonic like stem cells*). Odgrywają one ważną rolę w odnowie najwcześniejszych komórek krwiotwórczych odpowiedzialnych za długoterminową hematopoezę po przeszczepieniu krwiotwórczym LT-HSC (ang. *long term repopulating hematopoietic stem cells*). Komórki VSEL wykazują wysoką ekspresję wczesnych tkankowo specyficznych genów regulujących procesy różnicowania komórkowego, przy jednoczesnej ekspresji szeregu embrionalnych czynników transkrypcyjnych, takich jak np.: Oct-4, Nanog i Rex-1. Komórki te są bardzo małe (~4 µm u myszy i ~6 µm u człowieka), w obydwu przypadkach są mniejsze od krwinek czerwonych. U myszy posiadają fenotyp Sca-1⁺/CD45[–]/Lin[–] oraz wykazują ekspresję szeregu markerów komórek pluripotencjalnych, takich jak SSEA-4, Oct-4, Rex-1 i Rif-1, na poziomie zarówno RNA, jak i białka. Obecność ekspresji Oct-4 i Nanog w komórkach VSEL, izolowanych ze szpiku kostnego, potwierdzono ostatnio, wykazując hipometylację odpowiednich promotorów i związanie DNA tych promotorów z acetylowanymi białkami histonowymi. Bezpośrednie badania tych komórek, izolowanych z mysiego szpiku kostnego, wykazały cechy charakterystyczne dla komórek embrionalnych, takie jak: obecność dużego jądra komórkowego otoczonego wąskim rąbkiem cytoplazmy oraz występowanie luźnej chromatyny (euchromatyny) w jądrze komórkowym. Co najważniejsze, pomimo bardzo małego rozmiaru, komórki te, jak wykazano, zawierają prawidłową, diploidalną liczbę chromosomów,

a także liczne mitochondria. Wstępne badania wykazały, że w odpowiednich modelach doświadczalnych *in vitro*, w hodowlach na podłożu komórek linii OP-9, VSEL jako najwcześniejsze komórki pluripotencjalne o możliwościach różnicowania się w różne linie mogą różnicować się w komórki krwiotwórcze. Ponieważ VSEL wykazują ekspresję kilku markerów migrujących komórek prapłciowych (PGC, ang. *primordial germ cells*), przypuszczamy, że mogą one pochodzić z ludzkiej linii zarodkowej prymitywnych komórek macierzystych, które podczas rozwoju są zdeponowane w dorosłych tkankach, a szpik kostny służy jako kopia zapasowa (*back-up*) populacji dla LT-HSC. W ostatnim czasie zaobserwowano, że komórki VSEL charakteryzuje silna odpowiedź po stymulacji gonadotropiną.

Postawiono hipotezę, że u samców myszy C57BL/6 komórki VSEL, zasiedlające środowisko szpiku kostnego, powinny podobnie jak VSEL opisane w jajnikach odpowiadać na działanie gonadotropiny PMSG, jak również dwóch głównych hormonów płciowych folikulotropowego (FSH) i luteinizującego (LH). Zaobserwowano, że liczba krążących BrdU⁺ VSEL wzrosła z $\sim 2 \pm 0,05\%$ (grupa kontrolna) do $\sim 13 \pm 4\%$ po wstrzyknięciu FSH i $\sim 20 \pm 5\%$ po wstrzyknięciu LH wśród komórek szpiku kostnego pochodzących z płukanych kości. Ponadto, w porównaniu ze zwierzętami kontrolnymi zaobserwowano wzrost liczby komórek VSEL oraz HSC w szpiku kostnym po iniekcji LH i FSH. Zanotowano również wzrost liczby kolonii CFU-GM i BFU-E po stymulacji FSH i LH w porównaniu do myszy kontrolnych.

Dane uzyskane na modelu mysim *in vivo* wskazują, że komórki VSEL, zasiedlające środowisko szpiku kostnego samców, podobnie jak ich odpowiedniki w jajnikach, odpowiadają na stymulację gonadotropiną (PMSG), jak również hormonami FSH i LH. Jest to kolejny dowód na to, że VSEL są migrującymi komórkami PGC, które zostały zdeponowane podczas rozwoju embrionalnego i stanowią pulę komórek rezerwowych dla bardziej różnicujących się komórek macierzystych. Jest to najważniejsza populacja komórek macierzystych odpowiedzialna za przenoszenie informacji genetycznej z pokolenia na pokolenie. Populacja ta nie wykazuje cech, które przypisuje się klasycznym pluripotencjalnym komórkom macierzystym (np. izolowanym z zarodków).

Aleksandra Robacha

TRANSSEKSUALIZM – PROBLEMY DIAGNOSTYCZNE I TERAPEUTYCZNE

Poradnia Zdrowia Psychicznego i Patologii Współżycia w Łodzi
seksuologia@neostrada.pl

Zaburzenia identyfikacji/tożsamości płciowej, definiowane jako niezgodność doświadczanej płci psychicznej z innymi determinantami płci, dotyczące średnio 1 na 50 tys. urodzeń żywych, od 1949 r. noszą nazwę transseksualności (*David Cauldwell*). Obecnie obserwuje się wzrost liczby pacjentów zgłaszających się z tym rozpoznaniem do gabinetów lekarskich. Zmiany kulturowe,

ekonomiczne i społeczne przyczyniają się do ujawniania coraz to innych, nowych dylematów wpływających na proces diagnostyczny i terapeutyczny. Stawia to nowe wyzwania przed lekarzami, psychologami i przedstawicielami systemu sądownictwa zaangażowanymi w niesienie pomocy osobom dotkniętym problemem transseksualizmu.

Tylko ścisła współpraca wszystkich specjalistów biorących udział w procesie terapeutycznym pacjentów transseksualnych umożliwia rzetelną ocenę i pomoc. Rozpoznanie transseksualizmu niesie bowiem ze sobą konsekwencje zarówno medyczne, jak i prawne, a większość pacjentów z tym zaburzeniem podejmuje procedurę korekcji płci (w rozumieniu somatycznym i administracyjnym), stając się „niewolnikami” medycyny na całe swoje życie.

Iwona Rotter¹, Aleksandra Rył², Marta Grabowska², Maria Laszczyńska²

ZESPÓŁ METABOLICZNY A ZESPÓŁ NIEDOBORU TESTOSTERONU

¹Samodzielna Pracownia Rehabilitacji Medycznej, ²Zakład Histologii i Biologii Rozwoju, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
iwrot@wp.pl

W wyniku starzenia się organizmu u mężczyzn dochodzi do spadku produkcji androgenów, co w efekcie wpływa na pogorszenie kondycji fizycznej, seksualnej oraz psychicznej. Objawy niedomogi androgenowej są nieswoiste, co powoduje, że w celu postawienia rozpoznania, poza dokładnym wywiadem, konieczna jest ocena stężeń hormonów, przede wszystkim testosteronu całkowitego i w miarę dostępności do rzetelnych metod diagnostycznych – testosteronu wolnego. U mężczyzn po 50. roku życia spadek stężenia całkowitego testosteronu wynosi ok. 0,8–1% rocznie, jednak proces ten jest bardzo zróżnicowany osobniczo.

Badania wykazują związek między zespołem niedoboru testosteronu a zespołem metabolicznym, na który składają się: otyłość brzuszna, zaburzenia gospodarki węglowodanowej i lipidowej oraz nadciśnienie tętnicze. Z jednej strony podkreśla się szczególnie negatywny wpływ tkanki tłuszczowej trzewnej z jej endokrynną funkcją oraz insulinooporności na stężenie testosteronu, a z drugiej strony obniżone stężenie testosteronu nasila zaburzenia metaboliczne, a tym samym sprzyja rozwojowi chorób sercowo-naczyniowych. Niedobór testosteronu dodatnio koreluje z nadciśnieniem tętniczym, chorobą niedokrwienną mięśnia sercowego, zwiększonym stężeniem cholesterolu całkowitego i frakcji lipoprotein – LDL, podwyższonym stężeniem fibrynogenu i wysokoczułego białka C-reaktywnego – CRP.

Testosteron jest prohormonem, który ulega aromatyzacji do estradiolu lub pod wpływem 5 α -reduktazy zostaje przekształcony do dihydrotestosteronu, który nasila lipogenezę i adipogenezę, w przeciwieństwie do testosteronu

mającego działanie lipolityczne. Nadmierny rozwój tkanki tłuszczowej trzewnej wyraźnie koreluje ze spadkiem stężenia testosteronu. W przypadku mutacji genu *CYP19* kodującego aromatazę cytochromu P450 obserwuje się nagromadzenie tkanki tłuszczowej trzewnej i obecność zespołu metabolicznego.

Testosteron wpływa protekcyjnie na komórki α wysp trzustkowych. Badania wykazują, że obniżone stężenie testosteronu sprzyja powstawaniu insulinooporności i rozwojowi cukrzycy typu 2. Z kolei insulinooporność zaburza funkcję komórek Leydiga, w których odbywa się synteza testosteronu.

W 2007 r. wprowadzono termin zespół hypoandrogenowo-metaboliczny (HAM, ang. *hypoandrogen-metabolic*) dla podkreślenia częstości współistnienia zaburzeń metabolicznych z zespołem niedoboru testosteronu. Obecnie nie można jednoznacznie odpowiedzieć, czy niedobór androgenów jest przyczyną, czy skutkiem zespołu metabolicznego.

Marcin Słojewski

SKRINING RAKA STERCZA

Katedra i Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
mslojewski@gmail.com

Wzrost częstości rozpoznawania raka stercza w starzejącej się populacji stanowi poważny problem społeczno-ekonomiczny. W 2008 r. stwierdzono na świecie blisko 900 tys. nowych przypadków raka stercza oraz 250 tys. zgonów z tego powodu. Prognozowane liczby na 2030 r. wynoszą odpowiednio 1,7 mln i 500 tys. Według danych międzynarodowych organizacji zajmujących się tą problematyką 72% nowych przypadków raka stercza i 53% zgonów występuje w krajach rozwiniętych reprezentujących mniej niż 20% światowej populacji mężczyzn. Fundamentalnym algorytmem procesu diagnostyczno-leczniczego w medycynie jest droga od objawów, poprzez diagnostykę, do etapu wdrożenia leczenia.

W przypadku wczesnych postaci raka stercza mamy do czynienia z chorobą bezobjawową, która może być rozpoznana jedynie na drodze wczesnego skriningu. Idealna metoda przesiewowa musi spełniać kilka warunków, m.in. schorzenie powinno stanowić istotny problem zdrowia publicznego, powinna występować wczesna, bezobjawowa faza schorzenia; dostępne powinno być odpowiednie badanie przesiewowe oraz uznany standard leczenia tego schorzenia. Powinny również istnieć dowody na to, że leczenie we wczesnej, bezobjawowej fazie schorzenia ma wpływ na stan pacjenta w odległej przyszłości. Co do tego ostatniego stwierdzenia w odniesieniu do raka stercza istnieją pewne wątpliwości. Od kilkunastu lat podstawą wczesnego rozpoznania raka stercza jest oznaczanie poziomu antygenu sterczowego (PSA, ang. *prostate specific antigen*) i badanie rektalne (DRE, ang. *digital rectal examination*). Oba te badania prowadzą do wyselekcjonowania kandydatów do przezodbytniczej biopsji gruczołu

krokowego pod kontrolą ultrasonografii, która stanowi aktualnie standard diagnostyczny. Wczesny skrining raka stercza może jednak prowadzić do pewnych niekorzystnych zjawisk tzn. „overdiagnosis”, czyli rozpoznania raka, który nie zostałby zdiagnozowany w ciągu życia inaczej niż w wyniku skriningu, a w konsekwencji do zjawiska „overtreatment”. Powyższe zjawiska zostały potwierdzone w badaniach populacyjnych m.in. ERSPC, które objęło ponad 180 tys. mężczyzn. Co prawda w 11-letniej obserwacji zanotowano 29% redukcję śmiertelności z powodu raka stercza w grupie poddanej czynnemu skriningowi w porównaniu z grupą kontrolną, jednak sami autorzy badania przyznają, że nieznany jest wpływ na jakość życia chorych leczonych niepotrzebnie oraz konsekwencje ekonomiczne dla systemów opieki zdrowotnej. Z tego badania wynika, że aby zapobiec jednej śmierci z powodu raka stercza, należy 1410 mężczyzn poddać skriningowi, a 48 zoperować, narażając na potencjalne powikłania i następstwa prostatektomii radykalnej. Pacjenci z wcześniej rozpoznany rakiem stercza cierpią z powodu rozpoznania, a nie choroby, a głównym powodem szukania i poddawania się aktywnemu leczeniu jest obawa o postęp choroby, a nie jej faktyczna progresja. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego sugerują wykonywanie oznaczenia PSA po raz pierwszy u mężczyzn w wieku 40 lat, jeśli jego poziom jest niższy niż 1 ng/mL, to następne badanie powinno być wykonane za 8 lat. Nie jest natomiast zalecany skrining PSA u osób powyżej 75. roku życia. Biorąc pod uwagę aktualnie istniejące wątpliwości dotyczące skriningu z użyciem PSA, jedyną opcją jest indywidualna decyzja w stosunku do poszczególnych pacjentów. Powinna ona uwzględniać świadomą zgodę pacjenta na potencjalne ryzyko, jakie niesie ze sobą aktywny skrining raka stercza.

Jolanta Słowikowska-Hilczera¹, Maria Szarras-Czapnik² **KONSEKWENCJE ZABURZEŃ RÓŻNICOWANIA PŁCIOWEGO U DOROSŁYCH**

¹Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Centrum Kształcenia Klinicznego Europejskiej Akademii Andrologii w Łodzi, ²Klinika Endokrynologii i Diabetologii, Instytut „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie
jolanta.slowikowska-hilczera@umed.lodz.pl

Zaburzenia rozwoju płci (DSD, ang. *disorders of sex development*) występują stosunkowo rzadko (0,57/10 tys. noworodków/rok). Stan wiedzy na temat ich patogenezy jest ciągle bardzo ograniczony, małe są możliwości diagnostyki, a lekarze żadnej specjalności nie są przygotowani do prowadzenia tego typu przypadków. Najwięcej kontrowersji budzi decyzja o określeniu płci dziecka urodzonego z obojnaczymi narządami płciowymi oraz wiek rozpoczęcia ich chirurgicznej korekcji.

Dopiero w 2006 r. przyjęto konsensus utworzony przez Europejskie Towarzystwo Endokrynologii Dziecięcej (ESPE, ang. *European Society for Pediatric Endocrinology*) i amerykańskie Towarzystwo Endokrynologii Dziecięcej

Lawsona Wilkinsa (LWPES, ang. *Pediatric Endocrine Society*), który określa klasyfikację różnych rodzajów zaburzeń rozwoju płci oraz sposób postępowania u dzieci z uwzględnieniem nie tylko zagadnień medycznych, ale też etycznych, psychologicznych i społecznych. W latach 2008–2011 przeprowadzono szersze badania kliniczne o akronimie EuroDSD nad patofizjologią zaburzeń rozwoju płci i konsekwencjami postępowania medycznego u dzieci z tymi zaburzeniami. W 2012 r. rozpoczęto europejskie badania pt. „Ocena odległych wyników leczenia chirurgicznego i hormonalnego oraz wsparcia psychologicznego w zaburzeniach rozwoju płci” (akronim DSDLife). W Polsce w latach 2010–2013 przeprowadzono badania sponsorowane przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego pt. „Molekularne uwarunkowania zaburzeń różnicowania i rozwoju gonad oraz ich klinicznych konsekwencji”. Wyniki tych projektów pozwolą być może na opracowanie spójnego i efektywnego systemu opieki nad pacjentami z zaburzeniami rozwoju płci. Tymczasem brak takiego systemu, często sprzeczne opinie na temat sposobu postępowania, brak przygotowania personelu medycznego i dezorientacja rodziców prowadzą do wielu problemów medycznych, psychologicznych i społecznych, jakich doznają chorzy z zaburzeniami rozwoju płci i ich rodziny.

Barbara Wiszniewska¹, Agnieszka Kolasa¹,
Anna Kondarewicz¹, Kamila Misiakiewicz¹,
Grzegorz Trybek³, Mariola Marchlewicz²

MORFOLOGICZNE I FUNKCJONALNE ZMIANY W GONADZIE MĘSKIEJ SZCZURÓW W ZABURZONEJ HOMEOSTAZIE HORMONALNEJ

¹Katedra i Zakład Histologii i Embriologii, ²Zakład Dermatologii Estetycznej, ³Zakład Chirurgii Dermatologicznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
barbwisz@pum.edu.pl

Funkcja gonady męskiej podlega rozległej regulacji hormonalnej, a każde stadium cyklu nabłonka plemnikotwórczego wymaga określonego stężenia testosteronu, dihydrotestosteronu, a także estradiolu. Każde zachwianie równowagi hormonalnej pomiędzy androgenami (testosteronem a dihydrotestosteronem) bądź androgenami a estrogenami, wywołane farmakologicznie lub ekspozycją na substancje środowiskowe o aktywności hormonalnej, prowadzić może do zaburzeń morfologii i/lub funkcji jądra.

Do wspólnych objawów nieprawidłowości w morfologii gonady, po zaburzeniu równowagi hormonalnej, należało przedwczesne złuszczenie niedojrzałych komórek germinalnych do światła kanalik nasiennego, co mogło wynikać z upośledzonej ekspresji białek uczestniczących w tworzeniu połączeń międzykomórkowych. Ponadto, przejawem degeneracji komórek germinalnych nabłonka plemnikotwórczego było: zwiększenie częstotliwości występowania wielojądrzastych komórek olbrzymich, nasilenie apoptozy komórek germinalnych oraz

wewnątrz nabłonkowa wakuolizacja. Zmiany obserwowane również w obrębie ściany własnej kanalik objawiały się w postaci licznych pofałdowań oraz wpukleń w głębi nabłonka. W tkance interstycjalnej natomiast widoczne były komórki Leydiga, gromadzące ziarna lipofuscyny. Do zaburzeń funkcjonalnych należy zaliczyć nasilenie, obniżenie lub wygaszenie ekspresji receptorów dla hormonów steroidowych oraz innych receptorów decydujących o podziale, dojrzewaniu i różnicowaniu komórek germinalnych. Wykazano też zmiany w ekspresji białek uczestniczących w tworzeniu połączeń międzykomórkowych między komórkami nabłonka plemnikotwórczego, co potwierdza wcześniejsze obserwacje.

Zatem, każde zaburzenie homeostazy hormonalnej pomiędzy steroidami, nadzorującymi spermatogenezę, prowadzić może do upośledzenia nie tylko morfologii, ale i funkcji nabłonka plemnikotwórczego, a w konsekwencji również kompetencji plemników.

Marta Zarzycka¹, Barbara Bilińska¹, C. Yan Cheng²,
Dolores D. Mruk²

ICAM-1 I METALOPROTEINAZY (MMP9 I MMP14) JAKO REGULATORY BARIERY KREW-JĄDRO

¹Zakład Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie,
²Center for Biomedical Research, Population Council, New York,
NY USA
marta.lydka@uj.edu.pl

Spermatogeneza jest złożonym procesem, który obejmuje szereg zdarzeń komórkowych i biochemicznych prowadzących do wytworzenia gamet męskich. Zrozumienie tego procesu wymaga precyzyjnego poznania biologii najważniejszej struktury w nabłonku plemnikotwórczym, jakim jest bariera krew-jądro (BTB). Zachodząca w trakcie spermatogenezy reorganizacja BTB umożliwia przejście dojrzewającym komórkom germinalnym z przedziału bazalnego do adluminalnego nabłonka plemnikotwórczego. Za reorganizację BTB odpowiadają białka strukturalne (np. okludyna, kadheryny, ZO-1, kateniny), sygnalizacyjne (np. kinaza FAK), jak również białka cytoszkieletu komórki (np. aktyna). W świetle ostatnich badań wiadomo również, że w proces ten zaangażowane są białka adhezyjne (np. ICAM-1), których rola została najlepiej poznana i opisana w procesie odpowiedzi odpornościowej organizmu. Powszechnie wiadomo, iż regulacja ICAM-1 związana jest z indukowaną przez czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α) aktywacją metaloproteinaz (MMP9 i MMP14). Biorąc pod uwagę fakt, iż TNF- α i metaloproteinazy odgrywają istotną rolę w regulacji BTB, celem niniejszej pracy było wykazanie zależności między ICAM-1, metaloproteinazami i TNF- α oraz ich wpływu na funkcję bariery krew-jądro.

Materiał badawczy stanowiły jądra 20- i 90-dniowych szczurów (Sprague-Dawley) pochodzących z Charles River Laboratories, NY. W celu wykazania ekspresji MMP9 i MMP14 w jądrach dojrziałych płciowo osobników

prowendzono analizy immunohistochemiczne oraz analizy Western blot. Komórki Sertoliego izolowano z jąder 20-dniowych szczurów, a następnie inkubowano z czynnikiem martwicy nowotworowej (TNF- α) w odpowiednio zdefiniowanych warunkach. W celu wyznaczenia zmian poziomu ekspresji białek towarzyszących BTB pod wpływem TNF- α prowadzono analizy Western blot oraz analizy immunofluorescencyjne. Analizę statystyczną przeprowadzano, wykorzystując jednokierunkowy test ANOVA, a następnie test *post hoc* Dunnetta.

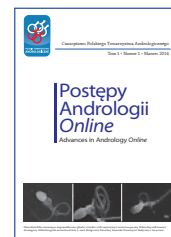
Technika immunohistochemiczna pozwoliła na wykazanie najwyższego poziomu ekspresji MMP9 oraz MMP14 w spermatocytach i spermatydach dojrziałych płciowo szczurów. Ponadto, dzięki analizie Western blot wykazano wyższy poziom ekspresji obu metaloproteinaz

w komórkach germinalnych oraz niższy w komórkach Sertoliego w stosunku do poziomu badanych białek w homogenatach jąder, a zmiany te były znamienne statystycznie ($p < 0,01$). Inkubacja komórek Sertoliego z TNF- α doprowadziła do wzrostu ekspresji aktywnej formy MMP9, ICAM-1 ($p < 0,01$) oraz receptora androgenowego ($p < 0,01$). Z drugiej strony TNF- α był przyczyną obniżenia ekspresji okludyny, co jest zgodne z wcześniejszymi badaniami.

Podsumowując, komórki germinalne mogą być zaangażowane w regulację funkcjonowania BTB poprzez produkcję TNF- α . Badania wskazują również, iż reorganizacja bariery koreluje ze wzrostem poziomu ICAM-1, co sugeruje, iż białko to może być ważnym czynnikiem adhezyjnym regulującym „otwieranie” bariery.



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online**Advances in Andrology Online**<http://www.andrologia-pta.com.pl>

SYMPOZJUM NAUKOWO-SZKOLENIOWE POLSKIEGO TOWARZYSTWA ANDROLOGICZNEGO 16. DZIEŃ ANDROLOGICZNY pt. PROBLEMY PŁODNOŚCI MĘŻCZYZN Bydgoszcz, 19–20.09.2014; www.pta2014.pl

Serdecznie zapraszamy wszystkich członków i sympatyków Polskiego Towarzystwa Andrologicznego, jak również zainteresowanych problemami andrologicznymi, do wzięcia udziału w kolejnym Sympozjum naukowo-szkoleniowym Polskiego Towarzystwa Andrologicznego, które tym razem odbędzie się w Bydgoszczy.

Tegoroczne sympozjum jest powiązane z 20-leciem powstania Polskiego Towarzystwa Andrologicznego, dlatego będzie wspomnieniowo związane z obchodzonym jubileuszem. Chcemy przypomnieć historię Towarzystwa i grono zasłużonych członków. Naukowym tematem przewodnim będą aktualne problemy płodności męskiej, czynniki wpływające na płodność oraz efekty terapii. Zajęcia warsztatowe będą poświęcone diagnostyce zaburzeń genetycznych związanych z niepłodnością. Wierzimy, że poruszana tematyka spotka się z dużym zainteresowaniem zarówno wszystkich zajmujących się andrologią w zakresie nauk podstawowych, diagnostyki laboratoryjnej, jak i praktyków klinicznych oraz będzie okazją do wymiany poglądów.

Chcemy także umożliwić poznanie uroków Bydgoszczy, miasta położonego nad rzeką Brdą w dorzeczu Wisły, które niedawno obchodziło 650-lecie nadania praw miejskich przez króla Kazimierza Wielkiego. Bydgoszcz, nazywana kiedyś „małym Berlinem”, posiada wiele urokliwych miejsc i historycznych zabytków. Turystyczny rejs po Brdzie pozwoli na ich poznanie. Miejscem konferencji będzie Hotel City, położony w samym centrum miasta obok gmachu Collegium Medicum. Możliwości dojazdu samochodem, pociągiem lub samolotem są bardzo dobre.

Serdecznie zapraszamy do uczestnictwa!

prof. dr hab. Jolanta Słowikowska-Hilczner
przewodnicząca Komitetu Naukowego

dr hab., prof. UMK Roman Kotzbach
przewodniczący Komitetu Organizacyjnego



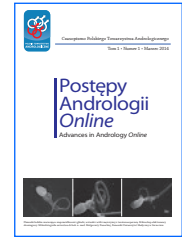


Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.andrologia-pta.com.pl>



AKTUALNOŚCI SYMPOZJALNE



12–13 maja 2014, Kopenhaga
7th Meeting of International Network
for Young Researchers in Male Infertility
www.youngresearch.eu



13–16 maja 2014, Elsinore (Dania)
18th European Testis Workshop
www.etw18.dk



18–20 maja 2014, Kopenhaga
8th Copenhagen Workshop on Testicular CIS
and Germ Cell Cancer
cis-workshop.dk/CIS_Workshop_2014/



22–23 maja 2014, Paryż
3rd World Congress on Reproduction,
Oxidative Stress and Antioxidants
www.fertility-site.com



26–28 czerwca 2014, Wrocław
XV Zjazd Polskiego Towarzystwa Immunologii
Doświadczalnej i Klinicznej
www.immuno2014-wroclaw.pl



19–20 września 2014, Bydgoszcz
16. Dzień Andrologiczny
Symposium naukowo-szkoleniowe PTA
www.pta2014.pl



15–17 października 2014, Barcelona
8th European Congress of Andrology
www.eca2014.com



**Wydawnictwo
Pomorskiego
Uniwersytetu
Medycznego
w Szczecinie**

Książka jest wieloautorską publikacją poświęconą wybranym problemom fizjologii i patologii układu płciowego męskiego, ze szczególnym uwzględnieniem interdyscyplinarnych zagadnień andrologicznych i prezentacji wyników badań klinicznych i doświadczalnych, prowadzonych m.in. w polskich placówkach naukowych, klinikach i szpitalach. Publikacja składa się z pięciu części dotyczących roli czynników środowiskowych i genetycznych w niepłodności męskiej, podstawowej i uzupełniającej diagnostyki seminologicznej, struktury, funkcji i procesów molekularnych gonady męskiej, najądrza i prostaty. W każdej z części znajdują się prace poglądowe, w których zawarto przegląd piśmiennictwa i przedstawiono wyniki badań autorskich, bogato zilustrowane fotografiami mikroskopowymi, wykresami, schematami i tabelami. Autorami poszczególnych artykułów są lekarze, biolodzy, analitycy i diagnosty laboratoryjni zajmujący się zagadnieniami andrologicznymi, będący w wielu przypadkach pracownikami naukowymi i dydaktycznymi oraz członkami Polskiego Towarzystwa Andrologicznego i Polskiego Towarzystwa Histo- i Cytochemików. Niniejsza publikacja powstawała w latach 2010–2013.

Powiązanie badań klinicznych i doświadczalnych pozwala na ujawnienie ich wzajemnych zależności (często nie docenianych) i podkreślenie ważności wyników badań z zakresu nauk podstawowych, których wartość diagnostyczna i terapeutyczna jeśli nie obecnie to w przyszłości może zaowocować postępowaniem w leczeniu niepłodności partnerskiej, opracowaniem algorytmów, a nawet podjęciem działań profilaktycznych i prewencyjnych. Moją intencją było zebranie wyników badań polskich autorów jako świadectwa ich udziału w postępie nauk związanych z trudnymi, ze względu na wieloaspektowość, zagadnieniami andrologicznymi. Przegląd prac naukowo-badawczych może być pomocny dla tych, którzy zajmują się andrologią w aspekcie naukowym, którzy leczą i dla tych, którzy dopiero zaczynają się uczyć, aby nieść pomoc i wsparcie innym. Książka ma charakter nie tylko naukowy, praktyczny, ale i dydaktyczny, łączy bowiem nauki podstawowe z klinicznymi i prezentuje szereg ciekawych i istotnych metod badawczych (np. mikroskopia świetlna, fluorescencyjna, elektronowa, immunohistochemia, FISH, TUNEL, test kometowy, cytometria przepływowa) ujawniających, obok morfologicznych, molekularne podstawy niepłodności męskiej. Kierowana jest m.in. do lekarzy, lekarzy weterynarii, biologów, diagnostów i pracowników naukowych, dla których tajniki układu płciowego męskiego są wciąż pasjonującym tematem.

Małgorzata Piasecka



**Nowa książka
pod redakcją naukową
Małgorzaty Piaseckiej**

**ul. Rybacka 1 • 70-204 Szczecin • tel. 91 48 00 864 • 91 48 00 865
www.pum.edu.pl/uczelnia/wydawnictwo • e-mail: ksiazki@pum.edu.pl**

Dr hab. n. med. **Małgorzata Piasecka** – absolwentka Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. Obecnie adiunkt w Zakładzie Histologii i Biologii Rozwoju oraz kierownik Studium Kształcenia Podyplomowego Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Specjalista w dziedzinie zdrowia publicznego. Członek Polskich Towarzystw Naukowych: Histo- i Cytochemików, Biologii Komórki, Biologii Rozrodu, Andrologicznego, Cytometrii i Zdrowia Publicznego. Członek Komisji Andrologii Komitetu Biologii Rozrodu Zwierząt Polskiej Akademii Nauk. Redaktor (associate editor) „Reproductive Biology”. W pracy badawczej skupia się na takich zagadnieniach, jak morfologiczne, funkcjonalne i molekularne defekty plemników ludzkich, szczególnie w kontekście obniżonego potencjału rozrodczego nasienia, oraz poszukiwanie dodatkowych, komplementarnych ocen gamet męskich mających istotne znaczenie w ustaleniu etiopatogenezy zaburzeń płodności męskiej, w prawidłowym postępowaniu diagnostycznym i terapeutycznym.



Polskie Towarzystwo Andrologiczne (PTA) zostało utworzone 16 czerwca 1993 r. w Kazimierzu Dolnym nad Wisłą. Pierwszym Przewodniczącym Zarządu Głównego PTA był prof. dr hab. n. med. Krzysztof Kula. Od 1995 r. PTA jest afiliowane przy Międzynarodowym Towarzystwie Andrologicznym (International Society of Andrology – ISA). Celem Towarzystwa jest integracja grupy osób zajmujących się zawodowo fizjologią i patologią układu płciowego męskiego, zarówno w aspekcie klinicznym, jak i ściśle naukowym. Dzięki temu Towarzystwo jest interdyscyplinarne i skupia lekarzy różnych specjalności, m.in. urologów, endokrynologów, ginekologów, pediatrów, diagnostów laboratoryjnych, a także biologów. Towarzystwo organizuje coroczne sympozja naukowo-szkoleniowe „Dni Andrologiczne” oraz co 4 lata Kongresy Andrologiczne, a także kursy podyplomowe z zakresu andrologii dla lekarzy i diagnostów. Informacje na temat inicjatyw Towarzystwa znajdują się na stronie internetowej www.andrologia-pt.pl.



Wydawnictwo Pomorskiego
Uniwersytetu Medycznego
w Szczecinie • 2013
ISBN 978-83-61517-88-7

Układ płciowy męski
Badania kliniczne i doświadczalne

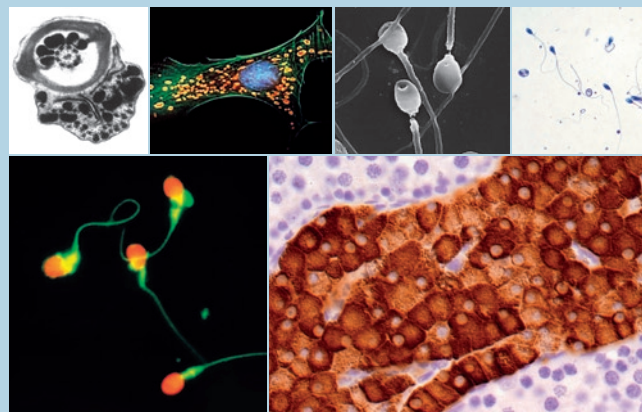
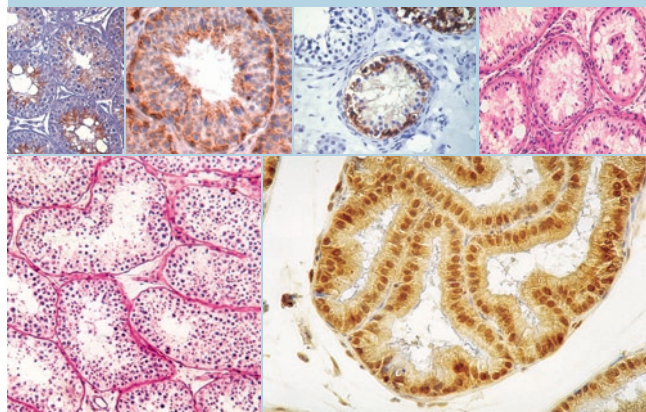
redakcja naukowa **MAŁGORZATA PIASECKA**



Układ płciowy męski

Badania kliniczne i doświadczalne

redakcja naukowa
MAŁGORZATA PIASECKA

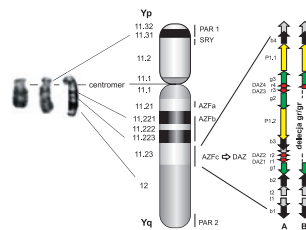


SPIS TREŚCI

9	OPIS RYCIN UMIESZCZONYCH NA OKŁADCE		
11	OBJAŚNIENIA SKRÓTÓW		
	Małgorzata Piasecka		
25	WPROWADZENIE		
	CZYNNIKI ŚRODOWISKOWE I GENETYCZNE		
	A NIEPŁODNOŚĆ MĘSKA		
	Grzegorz Jakiel, Arkadiusz Baran		
31	WPLYW CZYNNIKÓW ŚRODOWISKA NA PŁODNOŚĆ MĘŻCZYZN		
	Katarzyna Jarząbek, Sławomir Wolczyński		
38	HIPOGONADYZM HIPOGONADOTROPOWY – UWARUNKOWANIA GENETYCZNE		
	Ewa Wiland, Maciej Kurpisz		
48	BADANIA CYTOGENETYCZNE A NIEPŁODNOŚĆ MĘSKA		
	Anna Szczerba, Anna Jankowska		
58	EKSPRESJA GENU DAZ W GONADZIE MĘSKIEJ		
	Marek Drożdżik, Rafał Kurzawa		
67	POLIMORFIZM GENETYCZNY A NIEPŁODNOŚĆ MĘSKA		
	BADANIA SEMINOLOGICZNE – PODSTAWOWA I UZUPEŁNIAJĄCA DIAGNOSTYKA		
	Eliza Filipiak, Katarzyna Marchlewska, Jolanta Słowikowska-Hilczer, Renata Walczak-Jędrzejowska, Elżbieta Oszukowska, Leszek Bergier, Krzysztof Kula		
77	BADANIE OGÓLNE NASIENIA JAKO ELEMENT DIAGNOSTYKI LABORATORYJNEJ MĘSKIEJ PŁODNOŚCI		
	Grażyna Taszarek-Hauke, Piotr Jędrzejczak		
85	PREDYKCJA ZDOLNOŚCI ZAPŁADNIAJĄCEJ PLEMNİKÓW LUDZKICH		
	Małgorzata Piasecka, Kamil Gill, Dariusz Gączarzewicz, Anna Kazienko, Aleksandra Rosiak, Jan Udała, Monika Frączek, Maciej Kurpisz, Maria Laszczyńska		
97	ZNACZENIE MORFOLOGICZNEJ OCENY PLEMNİKÓW W DIAGNOSTYCE SEMINOLOGICZNEJ		
	Monika Frączek, Anna Szumala-Kąkol, Maciej Kurpisz		
124	OCENA STANU ZAPALNEGO NASIENIA		
	Monika Frączek, Anna Szumala-Kąkol, Maciej Kurpisz		
132	MARKERY STANU ZAPALNEGO NASIENIA W WARUNKACH IN VITRO		
	Monika Frączek, Maciej Kurpisz		
143	STRES OKSYDACYJNY W NASIENIU		
	Marzena Kamieniczna, Maciej Kurpisz		
154	PRZECIWCIAŁA PRZECIWPLEMNIKOWE		
	Grzegorz Bakalczuk, Szymon Bakalczuk		
164	INDUKCJA REAKCJI AKROSOMALNEJ W LUDZKICH PLEMNIKACH PODDANYCH PREPARATYCE		
	Izabela Skibińska, Małgorzata Kotwicka		
170	PLEMNIKI LUDZKIE JAKO MODEL DO BADANIA NIEGENOMOWEGO MECHANIZMU DZIAŁANIA HORMONÓW STEROIDOWYCH		
	Małgorzata Kotwicka		
180	BIOLOGICZNE ZNACZENIE BŁONOWEJ TRANSLOKACJI FOSFATYDYLOSERYNY ZACHODZĄCEJ W PLEMNIKACH LUDZKICH		
	GONADA MĘSKA – FIZJOLOGIA I PATOLOGIA		
	Lidia Wenda-Rózewicka, Małgorzata Piasecka		
189	CYKL NABŁONKA PLEMNIKOTWORCZEGO W JĄDRZE CZŁOWIEKA		
	Lidia Wenda-Rózewicka, Barbara Wiszniewska		
194	ORGANIZACJA PRZESTRZENI ŚRÓDMIAŻSZOWEJ MĘSKIEJ GONADY		
	Marta Łydko-Zarzycka, Ilona Kopera-Sobota, Katarzyna Chojnacka, Maria J. Sadowska, Barbara Bilińska		
208	BARIERA KREW-JĄDRO		
	Ilona Kopera-Sobota, Marta Łydko-Zarzycka, Katarzyna Chojnacka, Maria J. Sadowska, Barbara Bilińska		
214	POŁĄCZENIA MIĘDZY KOMÓRKAMI NABŁONKA PLEMNIKOTWORCZEGO		
	Natalia Rozwadowska, Maciej Kurpisz		
223	POCHODZENIE MĘSKICH KOMÓREK ROZRODCZYCH. KOMÓRKA MACIERZYSTA NABŁONKA PLEMNIKOTWORCZEGO		
	Barbara Ginter-Matuszewska, Kamila Kusz-Zamelczyk, Anna Spik, Marcin Sajek, Damian Janecki, Paulina Fret, Jadwiga Jaruzelska		
232	WYBRANE ZAGADNIENIA KONTROLI TRANSLACJI W ROZWOJU MĘSKICH KOMÓREK ROZRODCZYCH		
	Barbara Bilińska, Anna Hejmej, Ilona Kopera-Sobota, Małgorzata Kotula-Balak, Marta Łydko-Zarzycka, Katarzyna Chojnacka		
247	REGULACJA SPERMATOGENEZY		
	Małgorzata Kotula-Balak, Katarzyna Chojnacka, Ewelina Górowska, Barbara Bilińska		
265	REGULACJA STEROIDOGENEZY		
	Anna Hejmej, Małgorzata Kotula-Balak, Ewelina Górowska, Barbara Bilińska		
282	BADANIA NAD ROLĄ ESTROGENÓW W GONADZIE MĘSKIEJ		
	Renata Walczak-Jędrzejowska, Krzysztof Kula		
292	ROLA STEROIDOWYCH HORMONÓW PŁCIOWYCH JĄDRA I ICH INTERAKCJI PRZY WYWOŁANIU DOJRZEWANIA KANAŁIKÓW PLEMNIKOTWORCZYCH		
	Katarzyna Marchlewska, Jolanta Słowikowska-Hilczer, Renata Walczak-Jędrzejowska, Elżbieta Oszukowska, Eliza Filipiak, Krzysztof Kula		
310	HORMONY GRUCZOŁU TARCZOWEGO A CZYNNOŚĆ JĄDRA		
	Maria Laszczyńska, Sylwia Słuczankowska-Głąbowska, Marta Grabowska, Małgorzata Piasecka		
317	WPLYW HIPERPROLAKTYNEMII NA MORFOLOGIĘ I FUNKCJĘ GONADY MĘSKIEJ		
	Agnieszka Kolasa, Anna Kondarewicz, Katarzyna Piotrowska, Mariola Marchlewicz, Lidia Wenda-Rózewicka, Barbara Wiszniewska		
328	GONADA MĘSKA W ZABURZENIACH HOMEOSTAZY HORMONALNEJ – MODEL DOŚWIADCZALNY		
	Lidia Wenda-Rózewicka		
346	ZMIANY PATOLOGICZNE W GONADZIE MĘŻCZYZN – OCENA NA PODSTAWIE BIOPSJI JĄDER		
	Jolanta Słowikowska-Hilczer, Jan Karol Wolski		
358	NOWOTWORY JĄDER		
	Mariola Marchlewicz, Małgorzata Piasecka, Irena Baranowska-Bosiacka, Anna Kondarewicz, Lidia Wenda-Rózewicka, Barbara Wiszniewska		
370	WPLYW ZWIĄZKÓW OŁOWIU NA MORFOLOGIĘ I FUNKCJĘ GONADY MĘSKIEJ		
	Lidia Wenda-Rózewicka, Małgorzata Mokrzycka, Maria Szarras-Czapnik, Małgorzata Piasecka		
378	ROZWÓJ I ZSTĘPOWANIE JĄDER		
	Anna Hejmej, Ewelina Górowska, Barbara Bilińska		
390	WNĘTRZYSTWO – BADANIA NA MODELACH DOŚWIADCZALNYCH		
	Jolanta Słowikowska-Hilczer, Maria Szarras-Czapnik, Renata Walczak-Jędrzejowska, Katarzyna Marchlewska, Elżbieta Oszukowska, Eliza Filipiak, Krzysztof Kula		
397	RÓŻNICOWANIE I ROZWÓJ MĘSKIEJ GONADY		
	Jolanta Słowikowska-Hilczer, Maria Szarras-Czapnik		
403	ZABURZENIA ORGANOGENEZY JĄDER I RÓŻNICOWANIA PŁCIOWEGO		
	NAJĄDRZE		
	Agnieszka Kolasa, Mariola Marchlewicz, Małgorzata Świder, Andrzej Sikorski, Lidia Wenda-Rózewicka, Barbara Wiszniewska		
419	NAJĄDRZE – BUDOWA I FUNKCJA		
	Barbara Wiszniewska, Lidia Wenda-Rózewicka, Mariola Marchlewicz, Agnieszka Kolasa, Małgorzata Świder		
432	KOMÓRKA NABŁONKOWE NAJĄDRZA W WARUNKACH IN VITRO		
	Agnieszka Kolasa, Mariola Marchlewicz, Małgorzata Świder, Grzegorz Trybek, Katarzyna Piotrowska, Barbara Wiszniewska		
444	ZMIANY W KOMÓRKACH NABŁONKOWYCH PRZEWODU NAJĄDRZA SZCZUŁA W ZMIENIENIACH FARMAKOLOGICZNYCH WARUNKACH HORMONALNYCH		
	Mariola Marchlewicz, Małgorzata Piasecka, Irena Baranowska-Bosiacka, Agnieszka Kolasa, Lidia Wenda-Rózewicka, Barbara Wiszniewska		
460	WPLYW ZWIĄZKÓW OŁOWIU NA MORFOLOGIĘ I FUNKCJĘ NAJĄDRZA		
	GRUCZOŁ KROKOWY		
	Elżbieta Oszukowska, Waldemar Różański		
473	CZYNNOŚĆ I CHOROBY GRUCZOŁU KROKOWEGO – ZNACZENIE W PŁODNOŚCI MĘSKIEJ		

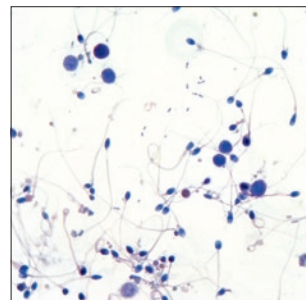
CZYNNIKI ŚRODOWISKOWE I GENETYCZNE A NIEPŁODNOŚĆ MĘSKA

W rozdziale przedstawiono istotną rolę czynników środowiskowych i genetycznych w fizjologii i patologii układu płciowego męskiego. Zwrócono uwagę na związki zanieczyszczające specyficzny makroekosystem człowieka i często mające pochodzenie antropogeniczne. Ponadto opisano molekularne zmiany chromosomu Y ujawniające zaburzenia w obrębie genów przyczyniające się do nieprawidłowego przebiegu spermatogenezy oraz obniżenia parametrów seminologicznych i skutkujące upośledzeniem lub brakiem płodności męskiej. Zwrócono uwagę na zmiany, w tym polimorficzne, genów zlokalizowanych na chromosomach autosomalnych i mogących mieć wpływ na funkcję układu płciowego męskiego, a w konsekwencji na uzyskanie koncepcji.



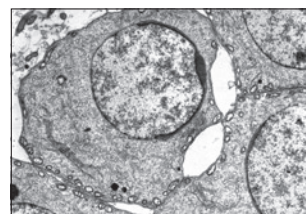
BADANIA SEMINOLOGICZNE – PODSTAWOWA I UZUPEŁNIAJĄCA DIAGNOSTYKA

W rozdziale szczegółowo przedstawiono opublikowane w 2010 r. i obecnie obowiązujące kryteria podstawowej oceny nasienia, zaproponowane przez Światową Organizację Zdrowia. Uwzględniono także poszukiwanie dodatkowych, komplementarnych metod i jednocześnie kryteriów oceny seminologicznej, ze względu na niską wartość standardowej diagnostyki w przewidywaniu zdolności plemników do zapłodnienia, a będącej w wielu przypadkach jedynym kryterium wyboru odpowiedniej techniki rozrodu wspomaganego medycznie. Podkreślono rolę dodatkowej diagnostyki w prawidłowym postępowaniu diagnostycznym i terapeutycznym. Zwrócono uwagę na ocenę wartości prognozy wybranych parametrów plemników w oparciu o regresję logitowo-probitową, a także na znaczenie testów morfologicznych i funkcjonalnych męskich komórek rozrodczych. Na podstawie wyników badań przeprowadzonych w warunkach *in vivo* i *in vitro*, opisano stres oksydacyjny w nasieniu, z uwzględnieniem źródeł jego powstania oraz fizjologicznej i patologicznej roli reaktywnych form tlenu. Ponadto przedstawiono konsekwencje obecności leukocytów, cytokin prozapalnych i bakterii w nasieniu jako markerów stanu zapalnego z uwzględnieniem implikacji klinicznych. Poruszono problem występowania przeciwciał przeciwplemnikowych będących konsekwencją zaburzenia mechanizmów biernej lub czynnej tolerancji na plemniki. Przedstawiono także niegenomowy mechanizm działania estrogenów i progesteronu na biologię plemników, jak również zmiany w architekturze błony komórkowej plemników jako element fizjologicznych i degeneracyjnych procesów toczących się w tych komórkach.



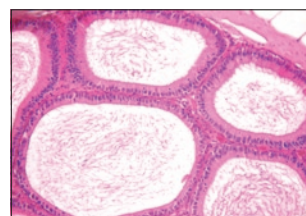
GONADA MĘSKA – FIZJOLOGIA I PATOLOGIA

Na podstawie badań eksperymentalnych prowadzonych w warunkach *in vivo* i *in vitro* oraz badań klinicznych, w rozdziale opisano wybrane elementy morfologii, fizjologii i patologii gonady męskiej, ze szczególnym uwzględnieniem nabłonka plemnikotwórczego i przestrzeni śródmiąższowej, procesów molekularnych, sygnalizacyjnych i regulacyjnych związanych m.in. z rozwojem i różnicowaniem komórek germinalnych. Zebrano istotne informacje dotyczące roli określonych czynników, np. genetycznych i hormonalnych mających wpływ na strukturę i czynność jądra (proces spermatogenezy i steroidogenezy), jego rozwój i zstępowanie, a w konsekwencji na płodność męską. Zwrócono uwagę na nowotwory jądra wywodzące się z płodowych komórek płciowych. Ponadto, przedstawiono wyniki badań histochemicznych (w tym immunohistochemicznych) dotyczące lokalizacji i ekspresji: aromatazy cytochromu P450, fosfatazy zasadowej typu łożyskowego, enzymów szlaku steroidogenezy, syntazy tlenu azotu oraz białek wchodzących w skład połączeń międzykomórkowych i budujących elementy cytoszkieletu, receptorów estrogenowych, receptora androgenowego i dla hormonu luteinizującego.



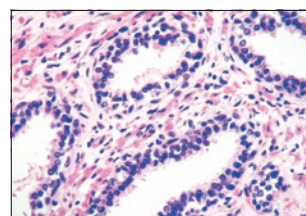
NAJĄDRZE

W rozdziale opisano morfologię najądrza, z uwzględnieniem jego ultrastruktury i funkcji. Zwrócono szczególną uwagę na cytofizjologię komórek nabłonkowych i tkanki śródmiąższowej przewodu najądrza w warunkach eksperymentalnych *in vivo* i *in vitro*, a związanych z ujawnieniem wpływu androgenów i estrogenów, substancji je naśladujących i czynników toksycznych, takich jak związki ołowiu. Podobnie, jak w przypadku gonady męskiej, przedstawiono wyniki badań histochemicznych (w tym immunohistochemicznych) prezentujących lokalizację i ekspresję syntazy tlenu azotu, białek budujących elementy cytoszkieletu oraz receptorów estrogenowych, receptora androgenowego, dla hormonu luteinizującego i folikulotropowego.



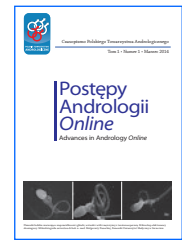
GRUCZOŁ KROKOWY

W rozdziale przedstawiono zarys budowy i czynności gruczołu krokowego z uwzględnieniem okresu wzrostu gruczołu i wpływu płciowych hormonów steroidowych. Opisano funkcję i rolę komórek budujących nabłonek gruczołowy i żrąb stercza zarówno w stanie zdrowia, jak i w procesach patologicznych, tj. transformacji nowotworowej, łagodnym rozroście i przewlekłych zmianach zapalnych. Przedstawiono procesy fizjologiczne związane z sekrecją składników plazmy nasienia, wchodzących w skład wydzieliny prostaty, o istotnym znaczeniu dla prawidłowej funkcji plemników i ich zdolności do zapłodnienia. Ponadto zwrócono szczególną uwagę na choroby gruczołu krokowego, które negatywnie wpływają na płodność męczyzny, jak przewlekłe zapalenie i łagodny rozrost, wyjaśniając wybrane patomechanizmy i podstawy postępowania diagnostycznego i terapeutycznego.





Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online**Advances in Andrology Online**<http://www.andrologia-pta.com.pl>

INSTRUKCJE DLA AUTORÓW

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.

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, z zachowaniem anonimowości autorów pracy i recenzentów. 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.

Konflikt interesów

W pracy powinny być ujawnione wszelkie zobowiązania finansowe między Autorami i firmą, której produkt ma istotne znaczenie w nadesłanej pracy. Informacje te nie będą ujawniane recenzentom i nie wpłyną na decyzję o opublikowaniu pracy. Po akceptacji manuskryptu

informacje o źródłach finansowania powinny być umieszczone w stopce na pierwszej stronie manuskryptu.

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.

Sposób przygotowania manuskryptu

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

Wszystkie prace odnoszące się do badań na ludziach lub zwierzętach muszą być zaakceptowane przez odpowiednią Komisję Etyczną. 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 każdej pracy. Autorzy opisów przypadków są zobowiązani do nieujawniania personaliów opisywanych pacjentów, a w przypadku fotografii umożliwiających identyfikację pacjenta zawsze należy uzyskać pisemną zgodę pacjenta na publikację jego wizerunku.

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).

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 transkryptyazy (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 250 wyrazów). Nie należy używać skrótów.

Tekst podstawowy

Artykuł poglądowy powinien zawierać przegląd informacji z danej tematyki publikowanych w ostatnich pięciu latach (80%) oraz w latach wcześniejszych (20%). Dopuszczalna liczba pozycji piśmiennictwa to 40. 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 20. 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 250 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) i 4) oryginalną pracę naukową:

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. Bungum M., Bungum L., Giwercman A.: Sperm chromatin structure assay (SCSA): a tool in diagnosis and treatment of infertility. *Asian J Androl.* 2011, 13, 69–75.
4. Cheng C.Y., Wong E.W., Lie P.P., Li M.W., Su L., Siu E.R. i wsp.: Environmental toxicants and male reproductive function. *Spermatogenesis.* 2011, 1, 2–13.

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)...”

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 przesyłać elektronicznie na adres redaktora naczelnego: 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.andrologia-pta.com.pl>).

■ Inne uwagi

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.